FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

ANNÉE 1980 - N° 6

L'ATTEINTE RÉNALE DU PURPURA RHUMATOÏDE CHEZ L'ENFANT

Étude de 23 cas de Purpura Rhumatoïde

Essai thérapeutique dans un cas
par échanges plasmatiques intensifs

THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 25 Janvier 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacky ISRAEL

né le 3 Mars 1948

à STRASBOURG (Bas-Rhin)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546814_0029

FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

ANNÉE 1980 - N°

L'ATTEINTE RÉNALE DU PURPURA RHUMATOÏDE CHEZ L'ENFANT

Étude de 23 cas de Purpura Rhumatoïde

Essai thérapeutique dans un cas par échanges plasmatiques intensifs

THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 25 Janvier 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacky ISRAEL

né le 3 Mars 1948

à **STRASBOURG (Bas-Rhin)**

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse : J.M. AUTISSIER
Anatomie pathologique : E. JUSTRABO
Anesthésiologie : B. CAILLARD
M. WILKENING
Bactériologie, virologie : A. KAZMIERCZAK
Biochimie Médicale : G. MACK
Chirurgie générale : S. BRIET
G. PIGANIOL
J.P. FAVRE
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire : M. DAVID
Dermatologie : D. LAMBERT
Endocrinologie, métabolisme, nutrition : J.M. BRUN
Gynécologie et Obstétrique : J. P. FELDMAN
Hématologie et Maladies du sang : J. BONHOMME
Mathématiques, statistiques informatique médicale : Mme L. DUSSERRE
Médecine interne : M. GAUDET
P. LOUIS
Néphrologie : G. RIFLE
Neurochirurgie : A. THIERRY
Neurologie : R. DUMAS
Orthopédie, traumatologie, chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT
Parasitologie : P. CAMERLYNCK
Pédiatrie et Génétique Médicale : J.L. NIVELON
Pharmacologie : A. ESCOUSSE
Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN
Psychiatrie : P. TRAPET
Radiologie (diagnostic) : M. WEILLER
D. BINNERT
Radiologie (thérapie) : J.C. HORIOT
Rhumatologie : J. STRAUSS
Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale : G. MALKA

AGREGES LIBRES

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS
Ophtalmologie : P.G. MOREAU

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J. GUERRIN, Doyen
M. R. PUTELAT, Assesseur
M.JP. DIDIER, Assesseur
M. L. JEANNIN, Assesseur
M. M. DAVID, Assesseur

M. J. GUYOT, Professeur Honoraire
M. F. BARON, Professeur Honoraire
Mlle G. PALLOT, Professeur Honoraire

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie et organogénèse : P. BARRY

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : P. PADIEU

Carcinologie, F. CABANNE, Doyen Honoraire

Chirurgie générale : P. AUPECLE

Clinique Chirurgicale : H. VIARD

Clinique Médicale : P. CORTET

Clinique gynécologique et obstétricale : J. JAHIER

Clinique Médicale infantile : M. ALISON

Hépato-Gastro-entérologie : Cl. KLEPPING

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Médecine légale et toxicologie : A. MARIN

Pathologie Chirurgicale : C. FERRY

Pathologie médicale : R. PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

PROFESSEURS SANS CHAIRES

Biochimie : J. DEDREUX

Carcinologie : J. GUERRIN

Histologie : P. ZAHND

Médecine expérimentale Immunologie : F. MARTIN

Médecine préventive et Santé Publique, Hygiène : M. CARON

Physiologie : J.P. DIDIER

Radiologie (diagnostic) : J.P. MABILLE

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

PRESIDENT : Professeur M. ALISON

MEMBRES : Professeur Ag. J.L. NIVELON

Professeur Ag. G. RIFLE

Professeur Ag. E. JUSTRABO

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ALISON,

Il nous a fait le grand honneur d'accepter de présider cette thèse.
Sa disponibilité, sa bonne humeur et son enthousiasme nous ont encouragé tout au long de ce travail.
Nous avons apprécié son jugement et bénéficié de son expérience clinique.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et l'assurance de notre dévouement respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE NIVELON,

Au cours d'un séjour prolongé aux Soins Intensifs, nous avons pris conscience de l'importance d'une équipe médicale et avons ressenti que malgré les techniques sophistiquées employées, le sens clinique a sa place en néo-natalogie.

Les responsabilités assumées ont souvent été lourdes, mais n'ont pas entravé notre satisfaction.
Nous l'en remercions vivement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE RIFLE,

Il nous a inspiré ce travail, et nous a fait bénéficier de sa compétence.

Son accueil ainsi que celui de son collaborateur, J.M. CHALOPIN, nous ont permis de mener à bien cette étude.

Nous les remercions vivement et espérons que ce n'est qu'un début à une collaboration fructueuse.

A MADEMOISELLE LE PROFESSEUR AGREGE JUSTRABO,

Nous la remercions d'avoir accepté de faire partie du jury.
Ses conseils nous ont été d'une grande utilité.

AU PROFESSEUR J. STAHL,

Il a été notre premier Maître strasbourgeois, et nous a sensibilisé à l'approche clinique du malade.

Qu'il trouve là un témoignage de notre profonde reconnaissance.

AU PROFESSEUR AGREGE G. MACK,

Il nous a montré un des aspects scientifiques de la recherche médicale.

Nous le remercions.

AU PROFESSEUR L. JEANNIN,

Nous lui devons, en plus d'une approche clinique du malade, une interprêtation rigoureuse, autant que faire se peut, de la médecine.

AU PROFESSEUR J.P. MABILLE,

Durant nos semestres passés en pédiatrie, il nous a souvent aidé à résoudre des problèmes diagnostiques grâce à ses compétences en radiologie.

Nous apprécions beaucoup sa rigueur et son raisonnement, et nous le remercions pour l'enseignement qu'il nous a apporté.

A LINDA,

ma femme,

avec tout mon amour.

A MON PERE,

Il m'a appris à travailler et m'a montré qu'un travail n'était achevé que lorsqu'il était bien fait et que dans ces conditions, aucun horaire ne lui était appliquable.

Avec toute ma gratitude et mon affection.

A MA MERE,

Ses problèmes de santé m'ont sensibilisé à la médecine et ont été déterminants dans cette vocation.

Qu'elle soit ici remerciée pour toutes les possibilités qu'elle m'a offertes.

Avec toute mon affection et ma reconnaissance.

A TOUS LES MIENS,

Affectueusement.

A TOUS MES AMIS.

A TOUS CES ENFANTS D'OUTRE-MER,

qui ont été déterminants dans notre vocation de pédiatre et dans les satisfactions que peut apporter cette profession.

A leur contact, nous avons éprouvé notre sensibilité, notre dévouement.

Ils nous ont montré que la maladie n'avait pas que des aspects somatiques.

Nous les remercions des satisfactions qu'ils nous ont procurées.

A TOUTES LES INFIRMIERES DU C.H.U.,

Leur dévouement à la prise en charge des enfants suscite notre admiration.
Sans leur collaboration, l'humanisation des hôpitaux et l'approche diagnostique seraient souvent vaines.

A TOUS NOS AMIS INTERNES DE DIJON ET D'AILLEURS,

qui partagent notre enthousiasme et les situations difficiles que nous avons à affronter quotidiennement.

Qu'ils en soient remerciés.

Nous remercions tout particulièrement les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Sans la collaboration des laboratoires du C.H.U., des infirmières et des secrétaires, ce travail prospectif n'aurait pû être réalisé.

PLAN

I - Historique P 1

II - Introduction P 4

III - Diagnostic du purpura rhumatoïde P 6

IV - Atteinte rénale du purpura rhumatoïde P 19

V - Evolution de la néphropathie rhumatoïde P 48

VI - Etiopathogénie de la néphropathie rhumatoïde P 68

VII - Le traitement habituel du purpura rhumatoïde P 100

VIII - Traitement d'une néphropathie du purpura rhumatoïde par échanges plasmatiques intensifs. P 105

IX - Conclusions P 113

HISTORIQUE

I - HISTORIQUE

- HEBERDEN en 1802 (44) et WILLAN en 1808 (108) ont été les premiers à décrire l'association d'un purpura cutané à des douleurs viscérales et des oedèmes des pieds et des mains.

- SCHONLEIN (89) en 1837 a repris ces éléments en y ajoutant les atteintes articulaires et a proposé d'étiqueter cette maladie sous le nom de péliose rhumatismale.

- HENOCH (45) en 1874 complète le tableau de cette maladie en précisant l'atteinte digestive chez quatre enfants présentant l'association purpura, arthralgies, coliques abdominales et mélaena.

- HENOCH (45) en 1889 insiste sur la possibilité d'une atteinte rénale et d'une issue fatale.

- OSLER (74, 75) dans ses travaux effectués entre 1895 et 1914, suspecte un phénomène anaphylactique et rapproche cette maladie de la maladie sérique.

- FRANK (31) en 1915 et GLANZMAN (39) décrivent les aspects anaphylactiques de la maladie sans en apporter la preuve et sont les premiers à utiliser le terme de purpura anaphylactoïde.

- GLANZMAN (39) insiste sur le rôle possible de l'infection dans la genèse du purpura.

- RATHERY et DEROT (79) en 1934, GAIRDNER (33) en 1948, LEVITT et BURBANK (58) en 1953 et BURBACH et MENEGHELLO (19) en 1954, ont tous décrit l'aspect post-mortem de l'atteinte rénale du purpura sous le terme de glomérulonéphrite subaiguë proliférative extra-capillaire.

- VERNIER et Coll. (103, 104) en 1958 puis en 1961, BUISSOU et Coll. (16), en 1959, KOBAYASHI (52) en 1959 et BERGSTRAND et Coll. (14) en 1960 ont, grâce à la biopsie rénale, étudié l'aspect histologique précoce et évolutif des néphropathies du purpura rhumatoïde.

. VERNIER (103) a été le premier à définir l'atteinte segmentaire de la glomérulonéphrite :
" Néphrite segmentaire se définissant par l'existence dans certains glomérules dont le pourcentage est variable selon les cas (20 à 60 % de glomérules) d'une zone plus ou moins importante du floculus où s'associe à une hypercellularité endothéliale, une accumulation de matériel amorphe PAS positif. Lorsque la zone lésée intéresse plus d'un lobule du floculus, celui-ci adhère en général à la capsule de Bowman et il n'est pas rare de noter la présence d'un croissant épithélial.
En dehors des lésions de glomérulite segmentaire, 10 à 40 % de glomérules présentent une hypercellularité endothéliale et, 20 à 50 % de glomérules sont intacts.
Le caractère focal des lésions locales ou segmentaires, permet de les distinguer des glomérulonéphrites aiguës et subaiguës qui sont diffuses."

- BOUISSOU et REGNIER (16) ainsi que KOBAYASHI (48) ont fait une étude en microscopie électronique et décrivent des lésions glomérulaires diffuses identiques à celles des glomérulonéphrites aiguës disséminées.
L'aspect en microscopie électronique est celui d'une prolifération cellulaire endothéliale avec turgescence des noyaux, un épaississement segmentaire de la membrane basale, et d'une disparition des pédicelles.

- BERGSTRAND (14) note chez un malade avec hématurie, l'absence de lésions glomérulaires.

- VERNIER (46) retrouve des lésions de glomérulonéphrite segmentaire dans deux cas de purpura rhumatoïde sans signes néphrologiques cliniques.

- URIZAR (101) en 1968 décrit l'atteinte glomérulaire du purpura rhumatoïde en immunofluorescence.

- BERGER (11, 12) caractérise les dépôts d'IgA mésangiaux en 1969, et les dépôts de complément en 1974 (13) dans la néphropathie à IgA.

- TRYGSTAD C. (97) en 1971, trouve un taux élevé d'IgA dans le purpura.

INTRODUCTION

II - INTRODUCTION

Connu depuis longtemps comme étant une maladie bénigne, le purpura rhumatoïde peut néanmoins donner des atteintes rénales.

Dans le but de mieux connaître cette atteinte, nous avons repris les dossiers des enfants hospitalisés pour cette maladie de janvier 1975 à Juin 1979 à l'hôpital d'enfants.

Nous avons donc repris les signes d'atteinte extra-rénale et les signes d'atteinte rénale. Il nous a paru intéressant de faire une étude immunologique chez ces enfants parce que le purpura rhumatoïde peut s'accompagner d'une augmentation des IgA.

Pour ce faire, nous avons reconvoqué ces enfants et nous avons fait un dosage systématique de l'IgA, des fractions du complément, du CH 50, de la protéinurie de 24 heures et un Addis, qu'il y ait eu ou non atteinte rénale antérieure.

C'est grâce au Professeur ALISON et au Professeur NIVELON chez qui ces enfants ont été hospitalisés, qu'une nouvelle consultation a pu être réalisée.

Ce travail a également pour but de proposer une nouvelle thérapeutique, à savoir les échanges plasmatiques intensifs qui ont été réalisés dans un cas, et intégrer cette thérapeutique dans les données immunologiques actuelles.

DIAGNOSTIC DU PURPURA RHUMATOIDE DE L'ENFANT

III - DIAGNOSTIC DU PURPURA RHUMATOIDE DE L'ENFANT

Le purpura rhumatoïde de SCHONLEIN HENOCH est une entité clinique précise définie par trois symptômes :

- Purpura
- Arthralgies
- Signes digestifs

Le diagnostic peut être affirmé par la seule présence de purpura.

1) Circonstances d'apparition (Tableau I)

a) Mode de début et facteurs étiologiques :

Le plus souvent de survenue brûtale, l'affection peut être précédée par une infection ORL.
Dans notre étude, il y a cinq fois une infection ORL à type de rhino-pharyngite ou d'angine dans les quinze jours précédant l'apparition de la maladie. Ce facteur infectieux peut également accompagner les premiers signes, il a essentiellement retenu l'attention des anciens auteurs (2,95). Il a été retrouvé dans 90 % des cas (sur 137 observations) chez ALLEN (2) et 75 % des cas chez STERCKY (95). MARCHAL (61) ne le note que chez 31 malades pour 100 étudiés.

Le Streptocoque β hémolytique a souvent été impliqué (2,95,61,55, 88), mais n'a jamais été retrouvé dans notre étude. En dehors d'une flore polymorphe banale, nous n'avons mis en évidence qu'une fois un streptocoque alpha-hémolytique en culture pure.

Parmi les autres facteurs étiologiques, tous les auteurs s'accordent sur l'incidence des paramètres allergiques (61,2, 78,43,55,95). D'après ALLEN (2), il y a 25 % d'antécédents allergiques familiaux à type d'asthme, d'eczéma, de rhume des foins et 5 % de malades allergiques avant l'apparition du purpura rhumatoïde.
Dans nos observations, seul un malade (Obs. 16) a présenté une urticaire dans ses antécédents. Par contre, 2 malades

TABLEAU I - ATTEINTE EXTRA-RENALE

Obs.	Année	Sexe	Age	Facteurs étiologiques	Signes début	Atteinte état général	Purpura	Arthralgies	Signes digestifs
ierre-Guy A. 1	78	M	5		Purpura coliques		+	+	+
ndrine A. 2	78	F	7		Coliques abdominales		+	+	+
ichèle B. 3	75	F	11		Arthralgies		+		
arole B. 4	78	F	2	Infection ORL	Purpura		+	+	
sabelle B. 5	76	F	3	Piqûre moustique	Purpura Oedèmes MI		+	+	++
écile B. 6	78	F	6		Arthralgies		+	+	+
avid B. 7	79	M	6	Angines	Arthralgies		+	+	
ean-Michel C. 8	77	M	10		Purpura		+	+	++
uriel F. 9	79	F	6	Infection urinaire	Arthralgies Fièvre		+	+	
hristian F. 10	77	M	3	Angine	Arthralgies Doul. abd.		+	+	+
ébastien G. 11	77	M	4		Purpura Arthralgies		+	+	
éverine G. 12	78	F	4		Doul. abd. Arthralgies		+	+	++

TABLEAU I (Suite) - ATTEINTE EXTRA-RENALE

Obs. N°	Année	Sexe	Age	Facteurs étiologiques	Signes début	Atteinte état général	Purpura	Arthralgies	Signes digestifs
acqueline G. 13	75	F	9	Diarrhée	Atteinte état général	++	+		++
dwige H. 14	78	F	9		Fièvre doul. abd. purpura		+		+
ric J. 15	77	M	13		Atteinte état général Doul. abd.	++	+		++
Raphaël M. 16	79	M	3	Varicelle	Purpura		+		
écile N. 17	77	F	9		Purpura		+		+
laire P. 18	76	F	4		Atteinte état général Doul. abd.	+	+		++
éverine P. 19	78	F	2		Purpura		+		
érôme P. 20	78	M	7	Infection ORL Piqûre moustique	Purpura arthralgies		+	+	+
andrine R. 21	77	F	4	Infection ORL	Purpura Oedème MI		+		+
ean-Pierre T. 22	78	M	10		Purpura Oedèmes MI		+	+	
ylvie T. 23	76	F	6		Purpura Arthralgies		+	+	

avaient été piqués par un moustique dans les jours précédents (Obs. 5 et 20).
Nous n'avons pas non plus retrouvé la notion d'allergènes alimentaires, ni celle d'une vaccination qui auraient pu favoriser l'apparition du purpura.

Enfin, presque toutes les maladies infectieuses ont été citées comme étant éventuellement des facteurs déclenchants (2,61,95,55). Pour notre série, nous n'avons qu'un cas de varicelle précédant l'apparition du purpura.

b) Répartition annuelle (Tableau I)

Celle-ci est spécifique à notre étude et conditionnée par nos modes de recrutement.
C'est en 1977 (6 cas) et en 1978 (9 cas) que l'incidence a été la plus grande.
Nous n'avons trouvé aucun élément dans la littérature afin de démontrer l'intérêt de cette répartition si elle était confirmée par des études plus vastes.

c) Survenue saisonnière (Figure 1)

La prédilection automno-hivernale est habituelle (2,43,57,61,63 70, 78) alors que la moitié de nos cas sont apparus entre Mars et Juin !

d) Distribution selon l'âge (Figure 2)

Elle se situe entre 21 mois et 13 ans dans notre étude, avec un maximum de fréquence entre 3 et 8 ans et un âge moyen de 6 ans 1/2.
Ceci correspond tout-à-fait à l'étude de MARCHAL (61) sur 100 cas de purpura rhumatoïde, ainsi que celle de WEDGWOOD (78).
Pour ALLEN (2), la distribution se fait entre 6 mois et 16 ans avec un maximum à 3 ans pour 137 cas.

Tous les auteurs s'accordent sur l'âge le plus bas de la première poussée qui se situe autour de 2 ans (2,61,63,78) alors que les enfants les plus âgés sont fonction du recrute-

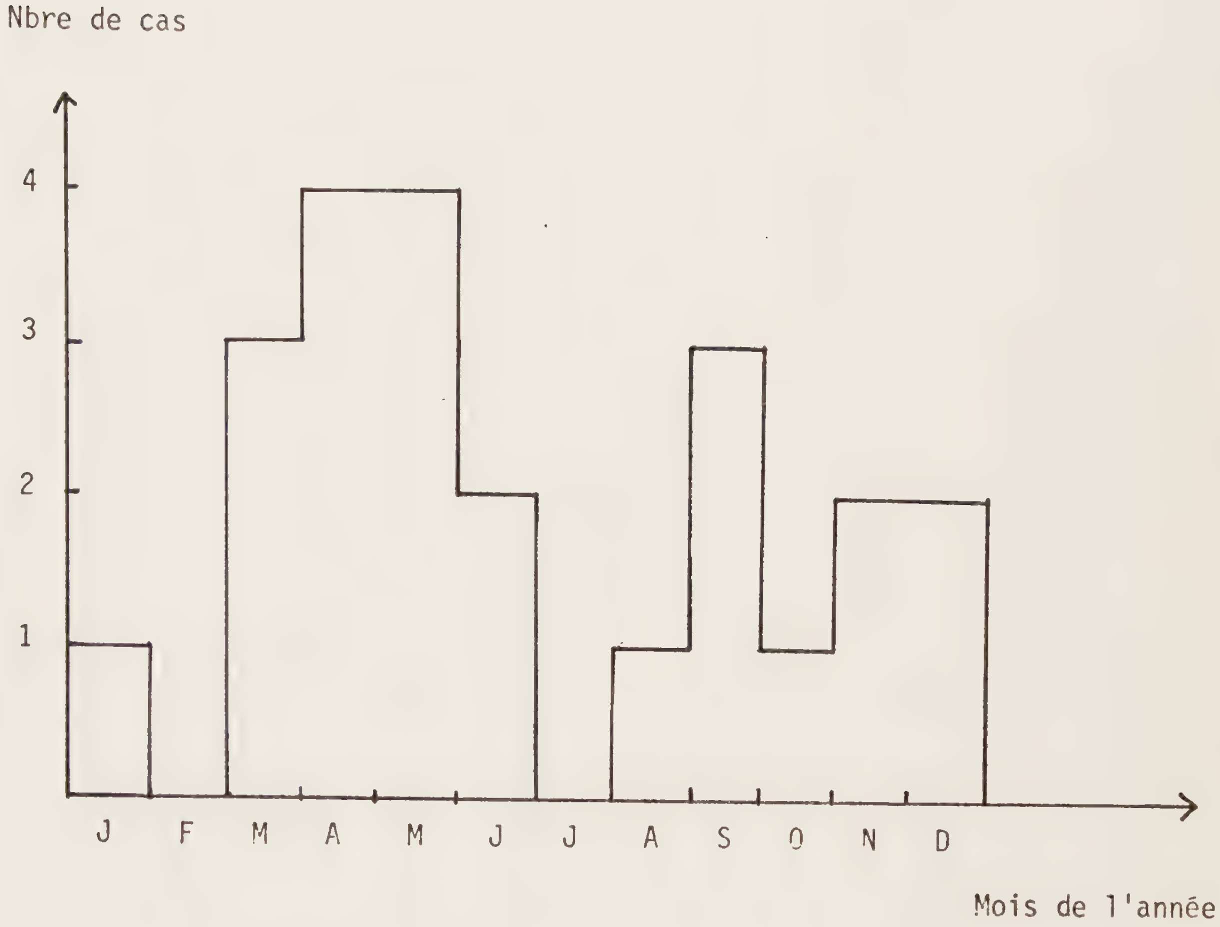


FIGURE 1

Distribution saisonnière du purpura rhumatoïde

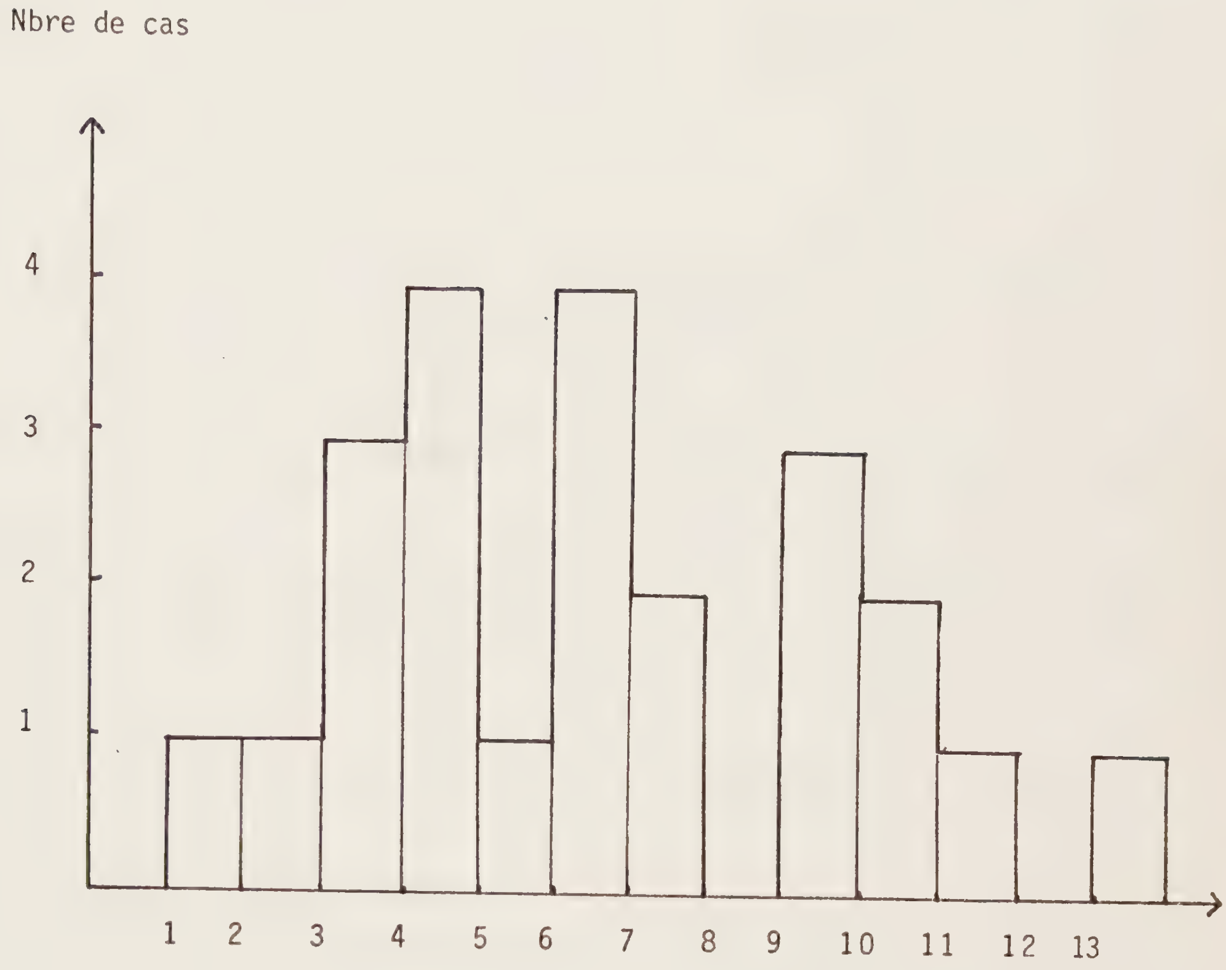


FIGURE 2

Distribution selon l'âge de début du purpura rhumatoïde

ment des services de Pédiatrie. En effet, certains auteurs dont MEADOW (63) citent des âges extrêmes de 18 ans. Inutile de dire que le purpura rhumatoïde peut atteindre l'adulte et nous en reparlerons plus longuement ultérieurement.

Cependant, dans la population pédiatrique, notre recrutement est assez représentatif du pic de fréquence maximale qui est généralement compris entre 4 et 7 ans. (34,57,61,78)

e) Répartition suivant le sexe

Elle est de 9 garçons pour 14 filles dans nos 23 observations c'est-à-dire environ 35 % de garçons pour 65 % de filles.
Cette prépondérance féminine a été retrouvée par DAVIS (24) et aussi par MARCHAL (61).
Pour DE MONTIS (66) et DERHAM (26), l'influence du sexe est nulle.
En fait, tous les auteurs s'accordent à dire qu'il y a une prédominance de garçons allant de 55 à 70 % dans les grandes statistiques. (2, 43, 57, 61, 63, 78, 95).

2) Signes cliniques (symptomatologie extra-rénale).

a) le purpura (Tableau I)

Il est présent dans toutes nos observations et permet donc, à lui seul, de poser le diagnostic. (2,34,43,57,61,63,55,78,95).

N'étant pas toujours inaugural (11 cas), son absence peut poser des problèmes diagnostiques non évidents.

C'est un purpura vasculaire particulier par :

- son siège :

Grossièrement symétrique et bilatéral, prédominant aux membres inférieurs (23 cas) avec parfois une extension abdominale (5 cas) et une localisation aux avant-bras (3 cas).

- son aspect :

Pétéchial pouvant confluer en placards échymotiques (1 cas) et même prendre un aspect nécrotique.

- Du fait de son polymorphisme décrit pour la première fois par OSLER (75), ses associations à d'autres signes cutanés sont fréquentes.
Il peut s'agir de signes qui le précèdent : macules rosées, papules (1 cas) et surtout des lésions urticariennes (1 cas). Les oedèmes des mains et des pieds sont très fréquents chez le jeune enfant de moins de 3 ans (34,70).

En fait, sur 7 malades ayant eu des oedèmes, nous n'en avons noté qu'un de 3 ans, les autres étaient plus âgés et avaient des oedèmes au niveau du genou, de la cheville ou d'un coude (3 cas).
Un seul enfant (Obs. 13) a présenté un oedème de la région temporale gauche et avait plus de 3 ans.

- Son évolution par poussées favorisées par l'orthostatisme. Il régresse en quelques jours de décubitus strict et récidive souvent au lever (14 cas) ou même en décubitus (2 cas).
Nous verrons par la suite que si l'évolution par poussées est rarement supérieure (1 obs.) à un mois dans le purpura rhumatoïde simple, elle est souvent plus longue lors des atteintes rénales.
En l'occurence, une nouvelle poussée peut marquer l'apparition ou l'aggravation d'une atteinte rénale antérieure.

b) Arthralgies ou syndrome rhumatoïde

Elles ont été retrouvées dans 14 cas alors que dans la littérature (2,43,57,61,63,78,95) elles sont plus fréquentes et touchent 70 à 80 % des cas.

En général, l'atteinte se localise aux grosses articulations et tout particulièrement aux genoux et aux chevilles (11 cas). Elle est rarement bilatérale contrairement à l'atteinte cutanée et consiste le plus souvent en une arthralgie simple.
Cependant, l'association à un oedème péri-articulaire n'est pas rare. Seul, MARCHAL (61) a noté 7 % d'hydarthrose. L'impotence fonctionnelle n'est pas de règle.
En raison de leur survenue antérieure au purpura, associées ou non à de la fièvre, les atteintes articulaires font parfois discuter le diagnostic d'arthrite et surtout celui d'arthrite

rhumatismale (34,70). Ce fut le cas de l'observation 7 où le purpura est survenu quelques jours après les arthralgies qui étaient fugaces et migratrices en climat sub-fébrile et a dû faire éliminer un rhumatisme articulaire aigu.

L'évolution des arthralgies est en général rapidement régressive sans séquelles, au bout de quelques jours. Elles récidivent rarement au cours de nouvelles poussées de purpura.

c) Signes abdominaux.

La symptomatologie abdominale a été notée dans 14 cas alors que sa fréquence varie de 50 à 90 % dans la littérature (2,43,61,63).
Comme l'atteinte articulaire, elle peut être inaugurale (8 cas) et induire en erreur au départ.
Le tableau abdominal peut dominer la scène clinique (6 cas) et être associé ou non à une importante baisse de l'état général (2 cas). Le plus souvent, les douleurs abdominales sont non spécifiques du fait de leur diffusion, de leur intensité modérée et de leur association ou pas avec des vomissements.
Parfois, les douleurs sont violentes, à type de colique, intermittentes, qui peuvent s'accompagner de mélaenas (obs. 5, 12, 13) faisant craindre quand il y a des vomissements, la complication la plus redoutable, à savoir une invagination colique. Dans la crainte de ce diagnostic, un lavement baryté a été pratiqué à un de ces enfants (Obs. 5), qui a mis en évidence un rétrécissement de la jonction recto-sigmoïdienne. Une biopsie de la muqueuse a montré des lésions d'oedème et d'infiltrats purpuriques.
L'adénolymphite mésentérique serait constante au cours des douleurs abdominales (34). Les phénomènes vasomoteurs tiennent une grande place, responsables de l'infiltration des anses et des mésos, des hémorragies intestinales, voire des perforations lorsque les lésions sont nécrotiques.

Inutile de dire qu'une symptomatologie abdominale importante isolée conduit souvent à une hospitalisation dans un service de chirurgie (Obs 2) et, que certains malades sont souvent opérés (2,61,76) pour un syndrome pseudo-appendiculaire ou pseudo-occlusif.

Le problème n'est pas toujours d'évoquer une urgence chirurgicale (2,20,63,61,76) mais plutôt de ne pas passer à côté d'une authentique complication (61,76) qu'est l'invagination intestinale aiguë. Du fait de la richesse des symptômes, seule une surveillance clinique et radiologique très minutieuse permettra d'infirmer ou de confirmer le diagnostic.

d) Baisse de l'état général

Elle n'est pas rare (43) et s'associe en général au tableau digestif, sous forme d'asthénie et d'amaigrissement (2 cas) mais rarement de fièvre (1 cas).

e) Manifestations atypiques du purpura rhumatoïde

- Neurologiques (1, 2,34,61)

• Crises convulsives le plus souvent généralisées dont la pathogénie met en cause soit une artériolite cérébrale avec nécrose fibrinoïde, soit une hyponatrémie importante.

• Etat confusionnel

Il existe souvent une torpeur chez les enfants qui débutent un purpura rhumatoïde.

• Hémorragie méningée

• Atteinte du VII

- Atteintes testiculaires (1,34,66)

Contemporaines ou secondaires, elles ne précèdent jamais l'éruption. Elles sont souvent précédées par des douleurs abdominales pelviennes irradiant vers les bourses et d'une ascension thermique. En 24 à 48 heures, apparait une tuméfaction du scrotum. Le plus souvent, l'atteinte est unilatérale et le testicule est chaud et douloureux. Le diagnostic se porte avec une torsion de testicule car le traitement de la complication du purpura est médicale (corticoïde) et non chirurgicale.

- Urétérite sténosante.

ALISONE (1) a décrit un cas et MITROFANOFF (69) 4 cas. Elle est souvent découverte dans un délai de 15 jours à 3 mois

après le début de la maladie.
En dehors de l'hématurie macroscopique, les signes révélateurs sont des douleurs du flanc, sur le trajet urétéral, prédominant du côté atteint, en cas d'atteinte unilatérale.
Le diagnostic est affirmé par l'urographie intraveineuse et l'urétéro-pyélographie rétrograde, qui montrent les lésions sténosantes de l'uretère

- Digestives

• Oesophagite ulcéreuse : 1 cas décrit par ALISON F. (1)

• Sténose duodénale décrite dans les manifestations chirurgicales du purpura rhumatoïde par PELLERIN (76)

• Sténose recto-sigmoïdienne notée dans l'observation 5 de notre étude.

- Pleurésies
De MONTIS (66) note 3 cas sur 32 observations.

- Péricardites (66), troubles du rythme ou défaillance cardiaque (34)

f) Signes négatifs

En général, il n'y a ni adénopathies, ni hépato ou splénomégalie.

3) Examens biologiques :

Ils permettent de confirmer le diagnostic de purpura rhumatoïde.

a) Bilan de coagulation :
Celui-ci a été effectué dans chaque cas et a toujours été normal.
Ceci confirme le caractère anhémopathique du purpura (2,34,43, 57, 61, 95)

b) Plaquettes :
Il n'y a jamais de thrombopénie, ce qui élimine le diagnostic de purpura thrombopénique.
Par contre, certains auteurs et notamment BYRN (20) ont mis en évidence une thrombocytose lors des atteintes digestives sévères. C'est le cas d'une de nos observations (13).

c) Hémogramme :

La formule blanche est normale ou sub-normale quant au chiffre absolu de globules blancs dans toutes nos observations. Cependant, dans la littérature, on note souvent une hyper-leucocytose (61,2,95) entre 10 et 20 000 GB/mm3.
Nous avons trouvé un cas (Obs. 14) d'hyperéosinophilie supérieure à 5 % alors que MARCHAL (61) a trouvé 17 % et STERKY (95) 38 %.

d) Les tests inflammatoires :

- La vitesse de sédimentation est modérément augmentée dans 4 cas (supérieure à 20) alors qu'elle est beaucoup plus souvent perturbée chez MARCHAL où elle est supérieure à 20 dans 61 % des cas et à 40 dans 26 % des cas.

  Tous les auteurs notent une augmentation modérée de la vitesse de sédimentation répartie de façon inégale (2, 34, 61, 57, 43, 95)

- L'électrophorèse des protides montre une augmentation des alpha 2 et des gammaglobulines (2, 34, 61, 95)
  Elle n'a été pratiquée que dans 10 cas et met en évidence un syndrome inflammatoire 8 fois.

- Le dosage du fibrinogène n'a été fait que chez 4 enfants et était normal. Il est trouvé augmenté dans 45 % des cas de MARCHAL (61)

e) Le myélogramme est normal en général (61,34) mais n'a jamais été réalisé dans nos observations.

Ces différents examens permettent donc de confirmer l'existence d'un syndrome inflammatoire aspécifique et de caractère anhémopathique du purpura.

Nous verrons par la suite d'autres examens plus spécifiques à l'immuno-pathologie de cette maladie.

ATTEINTE RENALE DU PURPURA RHUMATOIDE

IV - ATTEINTE RENALE DU PURPURA RHUMATOIDE

1) Fréquence

Dans notre étude, il y a 12 cas sur 23 avec participation rénale soit 53 % de cas.

Nous avons considéré qu'il y avait une participation rénale lorsqu'un des critères suivants était présent :

- Débit d'hématies minute supérieur à 5 000/mn (compte d'addis)
- Protéinurie positive retrouvée à plus de deux examens successifs sur des urines de 24 heures ou supérieure à 0,10 g/24 H.

L'incidence réelle de l'atteinte rénale est variable selon les auteurs (tableau III) mais nouspensons qu'elle se situe entre 20 et 25 % des cas.(61, 95)

La place de cette néphropathie au sein des atteintes glomérulaires de l'enfant est estimée entre 3 et 5 % par SLAMA (92) et 14,8 % par HABIB (43).

2) Le sexe (tableau II)

Notre étude montre une nette prédominance de filles à savoir 10 filles pour 2 garçons soit 5 fois plus de filles.

Pour DERHAM (26) l'incidence du sexe est nulle alors que pour STERKY (95) il existe un sex -Vatio de 3 garçons pour 1 fille.

Les statistiques de MEADOW (63), de HABIB (43) et de SINNIAH (91) confirment la prédominance des garçons.

Seule l'étude de MARCHAL (61) va dans le sens de notre propre expérience (14 filles pour 11 garçons).

3) Age de survenue de la néphropathie (tableau II)

Il se situe entre 21 mois et 10 ans en ce qui nous concerne avec un âge moyen de 6 ans.

Les âges extrêmes varient selon les auteurs, de 4 ans 3 mois à 17 ans et 5 mois pour ROYER (85) de 2 ans et 11 mois à 18 ans pour MEADOW (63) et, de 6 ans à 16 ans pour SINNIAH (91)

Cependant, la plupart des auteurs s'accordent sur un pic de fréquence maximum décalé vers 10 ans (2, 17, 61, 78)

TABLEAU II - SIGNES RENAUX DU PURPURA RHUMATOIDE A LA PERIODE INITIALE

Nom	Sexe	Age (an)	Signes extra-rénaux	début des signes rénaux (sem)	Hématurie > 5000	Protéinurie < 1g/24 H	Syndrome néphrotique
2 Sandrine A.	F	7	++	4	++		+
5 Isabelle B.	F	3	++	1		+	
6 Cécile B.	F	6	+	2		+	
8. Jean-Michel C.	M	10	+++	1	++	+	
9 Murielle F.	F	6	+	1	+		
13 Jacqueline G.	F	9	+++	1		+	
17 Cécile N.	F	9	+	1	+	+	
18 Claire P.	F	4	++	2	+	+	
19 Séverine P.	F	2	+	2	+		+
20 Jérôme P.	M	7	+	1	+		
21 Sandrine R.	F	4	+	1		+	
23 Sylvie T.	F	6	+	1		+	

AUTEURS	Nombre de purpuras	Nombre d'atteinte rénale	% atteinte rénale
(16) BOUISSOU 1956	22	8	36
(26) DERHAM 1956	94	46	49
(104) VERNIER 1958	25	17	68
(95) STERKY 1960	224	49	22
(2) ALLEN 1960	131	53	40
(47) HURLEY 1972	31	18	
(61) MARCHAL 1974	100	25	25
H.E. 1979	23	12	53
TOTAL	650	228	35

TABLEAU III

Fréquence des complications rénales du purpura rhumatoïde dans la littérature.

4) Relation entre la néphropathie et les autres symptômes du purpura rhumatoïde. (TABLEAU III Bis)

En effet, nous nous sommes demandés si l'intensité des signes cliniques ou leur nature pouvaient influencer la survenue d'une néphropathie.

Nous avons donc essayé, en reprenant observation par observation, l'histoire clinique de chacun de nos malades, de trouver des arguments dans ce sens. Nous nous sommes demandés si l'atteinte de l'état général ou l'intensité de la symptomatologie digestive pouvaient augurer d'une atteinte rénale. Ces deux signes nous ont particulièrement intéressés car ils sont inconstants mais souvent impressionnants quand ils se déclarent.

En fait, sur le tableau X, qui reprend les symptômes cliniques selon qu'il y ait ou non des signes rénaux, cette impression semble se confirmer, du moins pour ce qui est des signes digestifs. Sur 12 néphropathies, il y en a 9 avec une symptomatologie digestive, contre 5 sur 11 dans le purpura simple. De plus, si l'on tient compte de la sévérité des signes, les malades atteints de néphropathie sont 4 pour 2 malades ayant un purpura simple. Nous rappelons que l'un d'entre eux avait une localisation recto-sigmoïdienne.

Les atteintes articulaires sont identiques dans les deux cas.

Quant à la baisse de l'état général, la différence n'est pas significative.

Ces différentes constatations sont confirmées par la littérature. Si pour HABIB (43) et SLAMA (92) il ne semble pas exister de relations entre l'apparition de la néphropathie et l'intensité du syndrome clinique, par contre, ALLEN (2) et STERKY notent que le risque d'atteinte rénale est de 50 % quand le syndrome clinique est complet. Pour MARCHAL (61) cette relation se confirme puisque 17 fois sur 25 le syndrome clinique est complet et que les signes abdominaux y apparaissent avec une fréquence de 92 %. A noter que pour LEVY (57), les signes abdominaux arrivent en deuxième position après l'éruption purpurique à une fréquence qui atteint 92 % sur 100 cas. Chez le même auteur, la baisse de l'état général se monte à 10 % des cas.

Cette corrélation impose une surveillance encore plus renforcée des signes rénaux mais ne préjuge pas de l'évolution ultérieure.

TABLEAU IIIbis - Relation entre la néphropathie et les autres symptômes du purpura rhumatoïde.

	Purpura	Atteinte état général	Arthralgies	Signes digestifs	Total
Nombre de cas sans atteinte rénale	11	1	7	5 (2)	11
Nombre de cas avec atteinte rénale	12	2	7	9 (4)	12
Total	23	3	14	14	23

( )Atteinte digestive importante

5) Date d'apparition des premiers signes d'atteinte rénale (tableau II)

Dans 8 cas les signes d'atteinte rénale sont apparus dans la première semaine du purpura, dans 3 cas au cours de la deuxième et dans 1 cas au bout d'un mois d'évolution sans rémission (Obs. 2)
Pour LEVY (57), 80 % des néphropathies apparaissent le premier mois et 94 % s'installent avant la fin du troisième mois. Les 6 derniers cas se sont produits au cours de nouvelles poussées de purpura entre le quatrième et le vingt-quatrième mois.
MEADOW (63) note 75 néphropathies dans le premier mois sur 88 cas 85 avant 3 mois et 88 avant 3 ans.
MARCHAL (61) et VERNIER (103) s'accordent sur la survenue de l'atteinte rénale dans les premières semaines.
Ceci dit, les signes rénaux peuvent précèder les manifestations cutanées, abdominales et articulaires d'après LEVY (57) qui les a notées dans 3 cas sur 100.
Pour d'autres auteurs, tels que SLAMA (92) et WEDGWOOD (78) l'atteinte rénale peut être plus tardive et survenir soit à l'occasion d'une nouvelle poussée (92) soit en l'absence d'une nouvelle poussée (78) au delà de 3 ans.
Pour notre part, nous n'avons aucune atteinte rénale survenue après un intervalle libre. (Excepté 2 cas : Obs. 3 et 4)

6) Caractères cliniques initiaux (tableau II)

Dans nos observations nous avons relevé quatre types de malades, ceux qui avaient une hématurie isolée, ceux qui présentaient une protéinurie isolée, enfin ceux qui avaient l'association d'une protéinurie et d'une hématurie et puis, les syndromes néphrotiques.
Une hématurie microscopique et transitoire s'est produite dans 2 cas (Obs. 9 et 20). Il y a 3 cas d'association de protéinurie minime et d'hématurie (Obs. 8, 17, 18) dont 1 cas avec hématurie macroscopique (Obs. 8) et 5 cas de protéinurie minime isolée (Obs. 5, 6, 13, 21, 23).
Enfin, 2 malades avaient un syndrome néphrotique associé à une hématurie (Obs. 2, 19).

Dans l'observation 2, le syndrome néphrotique s'accompagnait d'une baisse des protides à 57 g/l et d'une protéinurie importante (4 g/l) non sélective. Alors qu'il n'y avait pas d'oedèmes dans ce cas, il y en avait dans l'observation 19. Pourtant, cette dernière présentait une protéinurie moins importante et surtout une protidémie à 63 g/l. Dans les 2 cas d'hypo-albuminémie, l'hyper-alpha-2-globulinémie et l'hypo-gamma-globulinémie étaient peu marquées. Seule la première malade avait une hypercholestérolémie.

Aucun malade de la série n'a présenté d'hypertension ou de signe d'insuffisance rénale.

Nous avons porté dans le tableau IV le pourcentage des différents signes rénaux de la période initiale selon les auteurs.

a) L'hématurie

C'est le signe le plus fréquent dans toutes les statistiques importantes (2,57,61,63). L'hématurie touche entre 58,3 % de malades de MARCHAL (61) à 100 % de malades d'ALLEN (2) de LEVY (57) et de SINNIAH (91).

Elle est le plus souvent macroscopique (57,63,91) et peut rep senter le seul signe d'atteinte rénale dans 4 % des cas chez LEVY (57) et 20 % chez MARCHAL (61).

b) La protéinurie est moins fréquente et concerne :

- 66 % des cas d'ALLEN (2)
- 48 % des cas de LEVY (57)
- 95,4 % des cas de MEADOW (63)

Dans la série de MEADOW (63) 83 malades sur 88 ont une protéinurie supérieure à 200 mg/24 H; pour LEVY (57), 48 malades sur 100 ont présenté une protéinurie sans abaissement de la pr tidémie au dessous de 55 g/l :

- protéinurie inférieure à 1 g/24 H (21 cas)
- protéinurie entre 1 et 2 g/24 H (8 cas)
- protéinurie supérieure à 2 g/24 H (19 cas)

c) Association protéinurie-hématurie

Elle est l'expression clinique la plus fréquente et représente 66 % des cas d'ALLEN (2) qui ne note aucune protéinurie sans hématurie. LEVY (57) relève 48 % de malades ayant cette association avec 21 cas pour une protéinurie inférieure à 1 g/24 H et 27 cas pour une protéinurie supérieure à 1 g/24 H.

d) Syndrome néphrotique

Considéré primitivement comme une forme rare par ALLEN (2), DERHAM (26) et SLAMA qui l'ont retrouvé successivement 2 fois sur 53, 2 fois sur 46 et 6 fois sur 25, il s'avère presqu'aussi fréquent que la forme hématurie protéinurie. En effet, LEVY (57) le retrouve dans presque 50 % des cas alors que MARCHAL (61) le note dans 32 % des cas et MEADOW dans 29,5 % des cas.

Tous les auteurs s'accordent sur la variabilité d'intensité du syndrome (2,7,57,61,63, 92)
En général, il est d'apparition précoce (7, 57, 92) et de meilleur pronostic que secondaire.
Le syndrome est avant tout biologique et les oedèmes sont rares. La diurèse est souvent conservée et la protéinurie est constante, souvent supérieure à 4 g/ 24 Heures, ce qui est le cas des deux observations de notre étude.
Par contre, la protidémie n'est pas toujours franchement abaissée malgré une protéinurie élevée.
L'hématurie est constante (7,57,61,63) et les désordres électrophorétiques caractéristiques : augmentation des alpha-2-globulines et chute des gamma-globulines (7,61)
Les perturbations des lipides, à savoir l'hyperlipémie et l'hypercholestérolémie ne sont pas toujours de règle.
Dans 16 observations sur 48, LEVY (57) note une insuffisance rénale associée alors que MEADOW (63) en relève 26 sur 34.

e) L'insuffisance rénale n'est jamais isolée et toujours associée au syndrome néphrotique

Sa fréquence varie de 0 à 41 % selon les séries (47,55,57,61).

f) L'hypertension est plus fréquente chez les malades dont les signes initiaux sont les plus sévères mais peut s'observer chez les autres de façon transitoire (57).

Pour MEADOW (63) elle fait partie des critères d'insuffisance rénale avec l'augmentation de l'urée et l'oligurie alors que pour LEVY (57), l'insuffisance rénale est définie par

un des trois critères suivants :

- Azotémie > 70 mg/l
- Creatinémie > 20 mg/l
- Clairance creatinine > 50 ml/min/1,73 m^2

Tous ces signes sont donc variables selon les statistiques, mais une chose est sûre, c'est que beaucoup d'hématuries microscopiques ou de protéinuries peuvent passer inapperçues parce que les examens n'ont pas été pratiqués au bon moment et que la symptomatologie était transitoire.

Ceci explique la disparité entre nos résultats et ceux de la littérature puisque nous sommes loin de trouver 100 % d'hématuries et que la protéinurie est plus fréquente dans notre étude que l'hématurie !

7) Etude anatomo-pathologique

Celle-ci a été réalisée dans trois de nos observations (TABLEAU V) c'est-à-dire dans 1/3 des observations ayant présenté une atteinte rénale.

- L'indication de la biopsie pour l'observation 2 a été posée devant la rechute du purpura et l'apparition d'un syndrome néphrotique à plus d'un mois de la première poussée alors que les signes rénaux étaient apparus au bout de trois semaines avec une hématurie et une protéinurie. C'est donc l'aggravation des signes rénaux qui a fait poser l'indication.

- dans l'observation 8, la persistance d'une protéinurie élevée et d'une hématurie à 6 mois de distance de la dernière poussée, a été déterminante pour la biopsie.
Cet enfant avait présenté 4 poussées de purpura en l'espace de 3 mois avec de violentes douleurs abdominales sans mélaenas associées à une hématurie macroscopique transitoire lors de la seconde poussée, et une symptomatologie digestive très douloureuse avec mélaenas lors des deux dernières poussées.

Nom	Signes extra rénaux	Date appar. signes rénaux	Signes rénaux	TA	Protides	Urée	Créatinémie	Protéinurie	Hématurie GR/min.	Clairance urée	Clairance créatinine	Biopsie rénale
andrine A. (2)	++	4 sem.	Synd. néphrot.	9/5	57g/1	0,40	6 mg/1	4 g/24 H	300 000	61ml/mn	85ml/mn	45 jours
.Michel C. (8)	+++	1 sem	Hématurie protéi-nurie persist.	11/7	62g/1	0,30	4 mg/1	2,5 g/24 H	macrosc. puis microsc.	42ml/mn	100ml/mn	9mois (6 moisaprès dernière poussée seg-mentaire et focale.
éverine P. (19)	+	2 sem	Synd. néphrot.	8	63g/1	0,20		19 g/1 moyennement sélectif	15-20 000			2 Mois Hyalinose segmentaire et focale type II

TABLEAU V - Symptomatologie clinique et biologique, aspect anatomique des trois malades biopsiés.

- Le cas de l'observation 19 est particulier, puisque c'est une enfant de 21 mois adressée au C.H.R. pour biopsie devant la persistance du syndrome néphrotique apparu 15 jours après une poussée de purpura.

Deux biopsies ont été réalisées par ponction transcutanée à l'aiguille (Professeur RIFLE) et celle de l'observation 19 par lombotomie (Professeur AUTISSIER).

Le matériel ramené par la biopsie a permis l'analyse en microscopie optique et en immunofluorescence pour les cas 2 et 19, en microscopie optique isolée pour l'observation 8 et une étude ultrastructurale pour l'observation 19 par le Pr. JUSTRABO.

a) Microscopie optique :

Observation 2 (Figure 3)

Le fragment de corticale rénale renferme 4 glomérules au floculus rétracté et 45 glomérules dont l'analyse fait découvrir des lésions de glomérulopathie segmentaire et focale.

24 de ces glomérules ont une physionomie normale. Huit autres sont le siège d'une hyalinisation débutante d'un ou deux lobules floculaires. Treize autres renferment des foyers de prolifération épithéliale. Ceux-ci se présentent sous la forme de croissants recouvrant toujours moins d'un quart de la circonférence de la chambre de filtration. De tels croissants sont faits de cellules épithéliales parfois entourées par un réseau de fibres scléro-hyalines. Ils adhèrent toujours au floculus.
A noter qu'il n'existe pas d'hypercellularité mésangiale cellulaire ou membranoïde. L'interstitium de voisinage est tantôt virtuel, tantôt discrètement oedématié ou sclérosé. Il entoure des tubes en général bien différenciés ou très rarement atrophiés. L'ensemble est irrigué par 5 artérioles.

Il existe donc au total 21 glomérules pathologiques soit 44,4 % et 29 % de glomérules ayant des croissants.

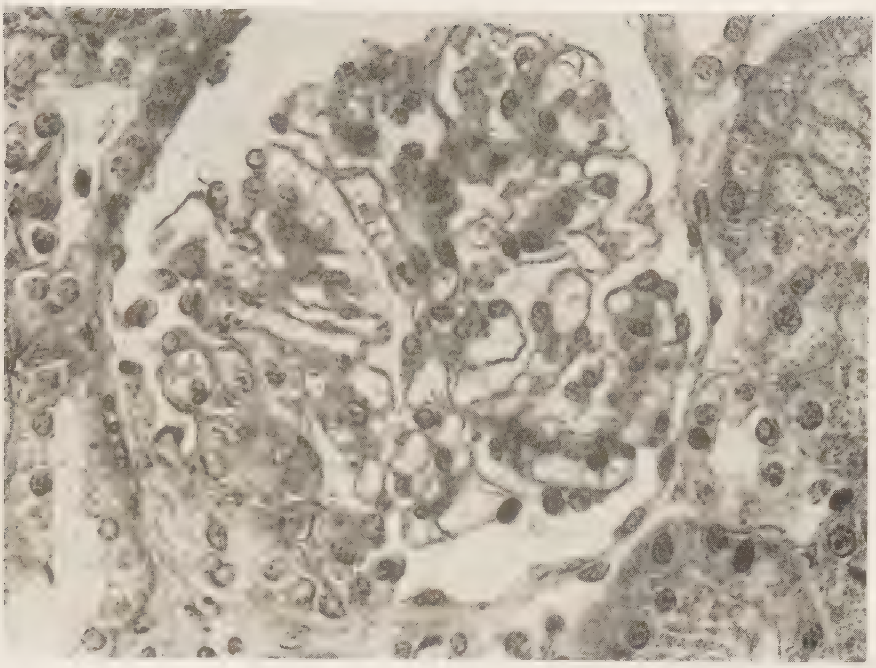


Fig. 3 - Glomérulopathie segmentaire et focale avec un croissant recouvrant moins d'un quart de la circonférence de la chambre de filtration.

Fig. 4 - Dépôts d'IgA sur les axes mésangiaux et au niveau de la paroi de quelques anses capillaires.

Observation 8.

Le fragment de corticale rénale renferme 50 glomérules et est le siège d'une glomérulopathie segmentaire et focale.
Cette dernière frappe 10 glomérules dont le floculus est en partie altéré. Un lobule de ces floculus subit en général une hyalinisation partielle ou totale. Au niveau de 8 de ces glomérules, il adhère au feuillet épithélial de la capsule. Par places, ce feuillet est discrètement proliférant. Seul un petit croissant en partie hyalinisé a été observé au niveau d'un glomérule. Il couvre moins d'un quart de la circonférence de la chambre de filtration.
Les autres lobules glomérulaires sont peu modifiés ou bien sont sous-tendus par des axes mésangiaux élargis. Des dépôts fibrinoïdes ne sont observés que dans un glomérule au voisinage du pôle vasculaire.
A noter en outre la présence d'un glomérule en pain à cacheter.
Les autres éléments parenchymateux ne présentent pas d'anomalie notable. L'interstitium est quasi virtuel et les tubes ne sont que très rarement atrophiés. Les structures sont vascularisées par des artérioles bien perméables.

Observation 19.

Le fragment de corticale rénale renferme 16 glomérules. 3 de ces glomérules sont sensiblement normaux.
7 autres présentent un élargissement net de leurs axes mésangiaux par augmentation de la substance membranoïde. Le floculus de l'un de ces glomérules adhère à la capsule de Bowman. Dans deux autres glomérules, cette augmentation aboutit à la constitution de lobules.
De plus, le floculus de deux glomérules adhère à la capsule par l'intermédiaire de petits croissants épithéliaux.
Un glomérule au floculus rétracté ne peut être analysé.
Par ailleurs, l'interstitium a perdu son caractère virtuel. Il se présente sous forme de travées fibreuses.
Les vaisseaux et les tubes sont peu modifiés.
On conclut donc à une hyalinose segmentaire et focale de type II

Ces trois biopsies mettent en évidence un des caractères de la néphropathie rhumatoïde à savoir l'atteinte segmentaire et focale et la possibilité de croissants épithéliaux.

C'est donc à VERNIER (46) que revient le mérite d'avoir décrit le premier en 1958 l'aspect segmentaire de la néphropathie du purpura rhumatoïde. Depuis, de nombreux auteurs ont décrit les différents aspects anatomopathologiques. (104,103,16,52,14,85,92,57,43,47,63,91,22,61)

Différents types de nomenclatures ont été employés, et dans un souci de simplification, nous avons choisi celle de LEVY et Coll. (57)
Pour cet auteur qui a étudié 100 néphropathies au point de vue anatomopathologique, la caractéristique principale des lésions glomérulaires observées dans la néphropathie du purpura rhumatoïde est la présence de croissants épithéliaux (67) qui sont présents dans 96 % des cas. (Nous utiliserons ultérieurement la classification ISKDC - International Study of Kidney disease in Children).

Ces croissants résultent de la prolifération des cellules épithéliales des feuillets viscéraux et surtout pariétaux de la capsule de Bowman et font adhérer le floculus à la capsule adjacente. Leur aspect est variable : vus précédemment, ils sont purement épithéliaux et contiennent souvent des plaques de fibrine. Plus tardivement, ils sont épithélio-fibreux (synéchie fibreuse).
Ces trois aspects sont en fait souvent concomitants sur la même biopsie, témoignant d'atteintes successives du glomérule.
En regard du croissant, existe au niveau du floculus une atteinte segmentaire où se mêlent sclérose et prolifération mésangiale s'associant parfois à des doubles contours segmentaires ou (et) à une nécrose fibrinoïde. La lésion segmentaire occupe une portion variable du glomérule.
La taille des croissants a été côtée comme suit :

- \+ : petite synéchie accolant une ou deux anses à la capsule de Bowman.
- ++ : 1/4 de l'espace de Bowman
- +++ : 1/4 à la moitié de l'espace de Bowman
- +++ : 3/4 de l'espace de Bowman

+++++ : Croissants circonférentiels étouffant le floculus. Les croissants sont plus ou moins abondants et le pourcentage des glomérules touchés a été apprécié dans chaque cas.

Deux types lésionnels anatomo-pathologiques ont été distingués par l'auteur : (TABLEAU VI).

- Glomérulonéphrites non prolifératives
- Glomérulonéphrites prolifératives.

Selon la nomenclature généralement admise, les glomérulonéphrites non prolifératives correspondent aux atteintes segmentaires et focales et les glomérulonéphrites prolifératives aux lésions endo et extra-capillaires.

TABLEAU VI : Classification histopathologique des glomérulopathies du purpura rhumatoïde par LEVY et Coll. (1ère biopsie rénale).

- Glomérulonéphrites non prolifératives		
. Lésions glomérulaires minimes		1
. Glomérulonéphrite segmentaire et focale avec croissants	< 50 %	38
	> 50 %	5
- Glomérulonéphrites prolifératives		
. Glomérulonéphrite endocapillaire (mésangiale) diffuse		3
. Glomérulonéphrite endo et extra-capillaire avec croissants	< 50 %	21
	50-80 %	11
	> 80 %	21
		100

On peut donc retenir 4 types d'atteinte :

- Lésions glomérulaires minimes

- Glomérulonéphrite segmentaire et focale avec atteinte d'un nombre limité de glomérules, allant de 10 à 70 % des glomérules. Dans les glomérules présentant un croissant, il peut y avoir une prolifération mésangiale soit limitée aux anses capillaires, en regard du floculus, soit diffuse. La taille des croissants ne dépasse

pas la moitié de l'espace de Bowman.

- Glomérulonéphrite mésangiale diffuse sans lésions des parois capillaires.

- Glomérulo néphrite endo et extra-capillaire où s'ajoute à l'atteinte mésangiale diffuse, la présence de croissants épithéliaux, épithélio-fibreux ou de synéchies.
La présence de doubles contours est presque toujours notée en face des croissants. La taille des croissants est variable et va de petites synéchies à des croissants circonférentiels.
LEVY note dans 5 observations, un aspect de glomérulo-néphrite membrano-proliférative alors que les croissants sont peu nombreux (20 à 60 %).

Quand on essaye de comparer les différentes statistiques (TABLEAU VII), il en ressort une certaine disparité entre les chiffres qui ne permettent pas de conclure au type le plus fréquent de glomérulo-néphrite.
MEADOW (63) a une répartition plus homogène entre les différents types d'atteinte que LEVY (57) mais ne préjuge pas des corrélations anatomo-cliniques que nous verrons ultérieurement et sur lesquelles tous les auteurs s'accordent.

Il est cependant utile de remarquer que si deux de nos biopsies correspondent à des atteintes segmentaires et focales (Obs. 2 et 8) avec présence de 30 % de croissants dans l'une, occupant 1/4 du floculus et un croissant dans l'autre, la troisième (Obs 19) n'est absolument pas caractéristique des atteintes rénales du purpura rhumatoïde et n'a été retrouvée dans aucune étude.

b) <u>Microscopie électronique</u> :

L'étude ultra-structurale a été pratiquée dans l'observation 19 et a confirmé et précisé le diagnostic de hyalinose segmentaire et focale : quelques capillaires ont une structure normale, d'autres, à l'inverse, sont agglutinés autours d'axes mésangiaux élargis par un abondant matériel hyalin. La lumière de ces vaisseaux est souvent collabée. Elle est tapissée par un endothélium parfois refoulé par de petits dépôts endomembraneux, reposant sur une membrane basale densifiée.

TABLEAU VII - Atteinte histo-pathologique de la néphropathie du purpura rhumatoïde selon les auteurs.

Auteurs	Atteinte glomérulaire minime	segmentaire focale	endo capillaire	endo et extra capillaire	Autres	Nbre biopsies/ Nbre atteintes rénales
(63) MEADOW 1972	15	24	26	23		88/88
(61) MARCHAL 1974	1	1	1	2 (1membrane proliférative)		5/25
(57) LEVY 1976	1	43	3	53 (5 membranes prolifératives)		100/100
(91) SINNIAH 1978	1	5				6/6
H.E. DIJON 1979		2			1 Hyalinose segmentaire et focale	3/12
TOTAL	18	75	30	78	1	202

En plusieurs points, les anses pathologiques adhèrent directement à la capsule. A noter enfin que l'interstitium est irrigué par des vaisseaux perméables et qu'il est infiltré par des éléments lympho-hystiocytaires.

Ces aspects ne correspondent pas à ce qui a été aperçu en microscopie électronique à l'occasion d'une glomérulonéphrite segmentaire dans la littérature.

BOUISSOU, DUPONT et REGNIER (17) ont été les premiers à faire une étude ultra-structurale qui a mis en évidence une prolifération des cellules endothéliales avec turgescence des noyaux et un épaississement segmentaire et nodulaire de la membrane basale, avec disparition des pédicelles et lésions tubulaires provenant des membranes basales.
Ce n'est que dans ces derniers cas que furent mises en évidence, des fibres de collagène. Le mésangium était moins sévèrement atteint, il contenait du matériel plus dense. La membrane basale entourant les anses perméables était souvent irrégulière et densifiée à sa face endothéliale. Cet aspect tortueux de la membrane basale était dû à des agrégats sous-endothéliaux de taille et de densité aux électrons variables.
Certains agrégats étaient granuleux et diffus, d'autres plus denses et localisés. Dans ces biopsies, l'auteur a mis en évidence dans un cas, des lésions similaires en cas de syndrome néphrotique associé.

KOBAYASHI (52) a pu préciser et confirmer ces altérations en y ajoutant un épaississement de la membrane basale et des interruptions de celle-ci dans les cas graves à hématurie macroscopique prolongée.

Tous les auteurs ne font pas de microscopie électronique systématique, certains l'ont faite de principe (37,53,63). MEADOW (63) a fait l'étude ultra-structurale de 46 biopsies concernant 33 patients de son étude.
Il a constaté des aspects variables allant d'anses capillaires perméables avec épaississement de la membrane basale et fusion des pédicelles, à ceux de glomérules sclérosés avec des anses occluses par du matériel, analogues à la néphropathie diabétique mais différente d'une membrano proliférative.
Dans aucune biopsie, il n'y avait l'aspect d'une néphropathie post-streptococcique ou d'une néphropathie membrano-proliférative.

SINNIAH (91) a fait une étude systématique en microscopie électronique des cinq enfants atteints d'une glomérulonéphrite segmentaire et focale. Dans tous les cas, il a constaté des dépôts de matériel dense dans le mésangium avec élargissement de celui-ci par le développement des axes mésangiaux, mais sans hypercellularité.

Au total, la microscopie électronique est essentiellement confirmative de la microscopie optique et n'est pas indispensable.

c) Immuno-fluorescence (IF)

Une étude en immuno-fluorescence a été effectuée chez deux malades (Obs. 2 et 19) à l'occasion de la première biopsie. D'autres études en immuno-fluorescence ont été pratiquées ultérieurement chez une malade (Obs. 2) pour juger de l'efficacité de la thérapeutique et nous en parlerons donc à la fin de notre étude.

L'immuno-fluorescence a été réalisée après congélation dans l'azote liquide avec les immuns-sérums anti-IgA, IgD, IgE, IgG, IgM, anti-albumine, anti-C3 (Laboratoires Hyland) et anti C1q, C3, anti-fibrinogène (Laboratoires Behringwerke).

- Observation 2 - (Figure 4)

Le fragment a été débité en coupes sériées de 2 microns d'épaisseur. Ces préparations renfermaient 17 glomérules.
Seuls, des dépôts d'IgA ont été notés au niveau de tous les glomérules tant sur les axes mésangiaux qu'au niveau de la paroi de quelques anses capillaires.

- Observation 19

Le fragment a été débité de façon identique et renfermait 15 glomérules par coupe.
L'anlyse des coupes a fait découvrir de petits dépôts d'IgA au niveau des anses et des axes mésangiaux de tous les glomérules et des dépôts d'IgG et d'IgM également peu abondants et de topographie uniquement capillaire glomérulaire.

Ce que l'on peut retenir d'emblée, c'est l'atteinte de tous les glomérules et la disposition essentiellement mésangiale de l'IgA.

En effet, les premiers travaux concernant l'étude en immunofluorescence du rein au cours du purpura rhumatoïde avaient révélé la présence de dépôts mésangiaux présents dans tous les glomérules, ce qui contrastait avec l'inégalité de l'atteinte glomérulaire en microscopie optique. Ces dépôts fixaient les sérums anti-IgG, anti-C3 et anti-fibrine. Ce n'est que depuis l'utilisation systématique du sérum anti-IgA utilisé d'abord par BERGER (10,53) en 1967 dans la néphropathie de la maladie de BERGER, que l'immunoglobuline la plus souvent retrouvée est l'IgA.

Plusieurs études consacrées à ce problème ont été publiées (5, 6, 54, 11, 40, 37, 5, 91, 63, 57, 43) et les premières concernaient de petites séries d'adultes. Ces études ont permis de préciser la constitution immuno-histochimique des dépôts et en particulier de l'absence de composés précoces du complément (13) et la présence de properdine (28).

C'est encore la série de LEVY (57) qui concerne 65 biopsies rénales qui illustre le mieux les aspects des dépôts en immunofluorescence. Ces dépôts sont de topographie, de composition et d'intensité variables.

- Localisation :

  Dépôts mésangiaux purs : (22 observations)
  Tous les intermédiaires existent entre de minces filaments visibles dans quelques axes et de volumineuses mottes occupant tous les axes.

  Dépôts mésangiaux et pariétaux (36 Observations)
  Des dépôts pariétaux allant de fins segments cernant quelques anses capillaires à des rubans plus ou moins épais siégeant le long des parois des capillaires glomérulaires et dessinant les lobules du floculus s'associent à des dépôts mésangiaux d'intensité variable.
  Dans cinq de ces cas, il existe de plus des dépôts arrondis oblitérant une ou deux anses capillaires.

Absence de dépôts (4 cas)

• Composition (TABLEAU VIII)

Des dépôts d'IgA sont retrouvés dans tous les cas.
Dans la même localisation que l'IgA, on trouve 26 fois l'IgG et 19 fois l'IgM.
Le C3 est souvent présent (45 cas) mais sous un aspect différent des immunoglobulines : petits grains épars, plus ou moins abondants, de localisation mésangiale ou (et) pariétale. Dans 6 cas, le C3 a une localisation et une abondance à peu près identiques à celles de l'IgA.
Il n'a jamais été observé de fixation des sérums anti-Clq et anti-C4 ou anti-C3 proactivateur.
Les résultats obtenus avec le sérum anti-properdine sont variables selon le sérum utilisé :
6 cas sur 8 sont positifs avec le sérum du Pr. WEST et 1 cas sur 4 avec delui du Pr. Mc. INTOSH.
Le sérum anti-properdine se fixe sur de petits grains analogues à ceux fixant le C3.
Une fixation du sérum anti-fibrinogène sur des dépôts identiques à ceux observés avec le sérum anti-IgA est fréquente (41 cas).
Il n'y a pas eu de fixation de sérum anti-antigène Australia (6 cas).
Par conséquent, diverses associations d'immunoglobulines sont observées et l'association "classique" IgA - IgG - C3-F n'est présente que dans 17 % des cas.
L'absence de Clq, de C4, de C3 et la présence de C4 et C3 suggèrent une activation du complément par voie alterne que nous verrons plus en détail dans les données immunologiques.

• Intensité

La fluorescence de l'IgA est intense en général et contraste avec la discrétion de l'IgG et de l'IgM ; les grains de C3 sont également très fluorescents, contrastant avec les faibles dépôts de Properdine.
Dans 14 cas seulement la fluorescence est faible pour toutes les immunoglobulines.

TABLEAU VIII - Composition des dépôts dans les 65 biopsies rénales étudiées en immunofluorescence par LEVY et Coll. (57)

Protéines	Nombre de cas
IgA - IgG - C3-F	11
IgA - C3	9
IgA - IgG - F	8
IgA - C3-F	7
IgA - IgM - C3-F	6
IgA - IgM - C3	5
IgA - IgG - IgM - C3-F	4
IgA	4
IgA - F	2
IgA - IgG - IgM - C3	2
IgA - C3-F	1
IgA - IgM - F	1
IgA - IgG - IgM - F	1
Pas de dépôts	4

F = Properdine

B) Corrélations anatomo-cliniques

Il ne semble pas exister de corrélation entre la sévérité de la néphropathie et certains éléments cliniques tels que l'âge, le sexe ou les circonstances étiologiques. (57,43,85,92,47)

Par contre, il y a une corrélation indéniable entre l'intensité des signes cliniques et celle des lésions glomérulaires en microscopie optique (43,57,63,91).
Il est évident que ce n'est pas avec notre série de 3 malades biopsiés que nous pourrons les établir.
Ces corrélations sont bien illustrées par l'étude de LEVY et Coll. (57)
(TABLEAU IX)

- Glomérulonéphrites non prolifératives (c'est-à-dire surtout segmentaires et focales).

Les signes rénaux sont peu sévères lorsque le pourcentage de de croissants est inférieur à 50 %. Ce sont les seules atteintes qui semblent donner une hématurie isolée (2 cas). 20 % des malades présentent un syndrome néphrotique modéré ou un syndrome néphrotique associé à une insuffisance rénale rapidement régressive.
4 des 5 malades ayant plus de 50 % de leurs glomérules lésés ont un syndrome néphrotique intense, associé ou non à une insuffisance rénale.

- Glomérulonéphrites prolifératives (essentiellement endo et extra-capillaires).

Les signes rénaux sont plus sévères que dans le groupe précédent.
Lorsque le pourcentage de glomérules comportant des croissants, est inférieur à 50 %, plus de la moitié des malades ont un syndrome néphrotique s'associant dans 2 cas à une insuffisance rénale rapidement régressive.
Tous les malades ayant un pourcentage de glomérules comportant plus de 50 % de croissants, ont une protéinurie supérieure à 1 g et 70 % d'entre eux ont présenté un syndrome néphrotique.
La symptomatologie rénale est particulièrement sévère quand le pourcentage de croissants est supérieur à 80 % et 12 malades sur 23 ont une insuffisance rénale sévère.

Tableau IX - Corrélations entre l'histopathologie et les signes rénaux maximums observés avant la biopsie rénale selon LEVY et Coll. (57)

Histopathologie \ Signes rénaux			Hématurie isolée	Protéinurie $\geqslant$1 g/24 H	Protéinurie <1 g/24 H	Syndrome néphrotique			Total
						Protidémie 50-55 g/l	Protidémie <50 g/l	Insuffisance rénale	
Glomérulo-néphrites non proliférati-ves	Croissants	Absents	1						1
		$\leqslant$ 50 %	1	13	16	7		1	38
		> 50 %			1		3	1	5
Glomérulo-néphri-tes proliférati-ves	Croissants	Absents		1	1	1			3
		$\leqslant$ 50 %		5	5	4	5	2	21
		50-80 %			6	3		2	11
		$\geqslant$ 80 %			2	4	5	10	21
TOTAL			2	19	31	19	13	16	100

Donc, ces corrélations anatomo-cliniques basées sur le pourcentage de croissants sont bien plus significatives que celles qui tiennent uniquement compte du type anatomique seul.
Elles montrent que les néphropathies les plus sévères s'observent lorsque le pourcentage de glomérules comportant des croissants est supérieur à 50 %, que la glomérulonéphrite soit proliférative ou pas.

A noter que de nouvelles nomenclatures classent d'emblée les atteintes glomérulaires avec plus de 50 % de croissants dans les glomérulonéphrites prolifératives.

Par ailleurs, le même auteur a montré que plus la taille des croissants était élevée, et plus l'atteinte rénale était sévère. Enfin, à nombre de croissants égal, les signes rénaux sont plus marqués lorsqu'il existe une prolifération mésangiale diffuse.

MEADOW (63) a mis en évidence la sévérité des atteintes histologiques et cliniques en cas de syndrome néphrotique impur.

A noter que LEVY (57) n'a pas trouvé de différence de fréquence pour les signes extra-rénaux, en particulier abdominaux, que le nombre de croissants soit inférieur ou supérieur à 50 %. Il remarque cependant qu'un amaigrissement est noté 2 fois plus souvent dans les cas histologiquement graves. Il trouve également une corrélation entre la survenue de nombreuses poussées du purpura rhumatoïde au cours des premiers mois et la gravité de l'atteinte rénale : 22 des 37 malades ayant des croissants dans plus de 50 % des glomérules, ont fait des poussées répétées (soit 59 %) alors qu'on ne trouve de tels antécédents que chez 29 des 63 malades ayant moins de 50 % de croissants (soit 45 %). Cette différence qui pourrait trouver sa justification dans l'immuno-pathologie de la maladie n'atteint cependant pas le seuil de signification.

9) Corrélations de la topographie des dépôts en immunofluorescence avec l'histopathologie (TABLEAU X)

Il existe une corrélation entre la localisation des dépôts et le type lésionnel (5).
Les dépôts purement mésangiaux se voient plus fréquemment dans les glomérulonéphrites non prolifératives.

TABLEAU X - Topographie des dépôts dans les 65 biopsies rénales étudiées en immunofluorescence par LEVY et Coll.(57)
Corrélation avec l'aspect histo-pathologique

		Histopathologie \ Dépôts	Absents	Localisation			Total
				mésangiale	mésangiale et pariétale	pariétale	
Glomérul. non prolifērat.	Croissants	≤ 50 %	2	16	10		28
		> 50 %			1		1
Glomérul. prolifératives		Absents			2		2
	Croissants	< 50 %	1	3	8	1	13
		50-80 %	1	1	4	1	7
		≥ 80 %		2	11	1	14
TOTAL			4	22	36	3	65

Les dépôts mésangiaux et pariétaux sont plus fréquents dans les glomérulonéphrites prolifératives.
Une nette abondance de dépôts dans le mésangium ou le long des parois, s'observe lorsque le pourcentage de croissants est supérieur à 80 %.

EVOLUTION DE LA NEPHROPATHIE RHUMATOIDE

V - EVOLUTION DE LA NEPHROPATHIE RHUMATOIDE

Cette évolution est primordiale car elle conditionne le pronostic et la surveillance de ces malades

1) Evolution liée à l'existence même d'une atteinte rénale

L'évolution et le pronostic du purpura rhumatoïde apparaissent essentiellement liés à l'atteinte ou au respect de la fonction rénale.

Notre étude permet de confirmer cette allégation.

a) Evolution du purpura rhumatoïde sans atteinte rénale

(TABLEAU XI)

L'évolution dans ce cas, s'est toujours faite vers la guérison après la première poussée ou après quelques récidives cutanées.

- Une première catégorie de malades a fait une seule poussée (Obs. 1, 10, 11) avec des signes digestifs modérés dans 2 cas (Obs 1 et 10) et sans atteinte de l'état général. Cette poussée n'a jamais dépassé la durée de quelques jours. Le recul est de 8 mois à 2 ans et demi selon le malade sans qu'il y ait eu récidive.

- Une deuxième catégorie de malades concerne les enfants ayant récidivé au lever (trop précoce) durant le premier mois (Obs. 3, 4, 12, 14, 15, 16, 22).
Parmi ces malades, certains ont fait jusqu'à 4 poussées en l'espace de 6 semaines (Obs. 12, 15). Deux d'entre eux (Obs. 12 et 15) présentaient des signes digestifs très intenses, dont l'un une altération de l'état général en plus (Obs. 15). Pour ces enfants, l'évolution a été suivie sans qu'il y ait eu récidive durant une période allant de 1 mois 1/2 à 4 ans 1/2. Le recul est court pour ceux qui ne sont pas revenus aux rendez-vous !...

- Une troisième catégorie de malades a fait des récidives cutanées au delà de 2 mois (Obs. 3, 7, 14). Un des enfants (Obs. 14) a refait une poussée à l'occasion d'une angine.

Nom	Signes de début	2 ème rechute	3 ème rechute	4 ème rechute	5 ème rechute	Date dernière poussée	Nombre de poussées	Recul derniere consul/ 1ère poussée
1 Pierre-Guy A.	+						1	1 an
3 Michèle B.	+	3 sem.	6 sem.	10 sem.		10 ème sem.	4	4 ans 1/2
4 Carole B.	+	4 sem.				4 sem.	2	2 ans 1/2
7 David B.	+	16 sem.				16 sem.	2	3 ans 1/2
10 Christian F.	+						1	2 ans 1/2
11 Sébastien G.	+						1	8 mois
12 Séverine G.	++	2 sem.	3 sem.	5 sem.		5 sem.	4	1 an
14 Edwige	+	2 sem.	3 sem.	16 sem.	20 sem.	20 sem.	5	1 an
15 Eric J.	++	1 sem.	2 sem.	5 sem.		5 sem.	4	1 mois 1/2
16 Raphaël M.	+	2 sem.				2 sem.	2	7 mois
22 J. Pierre T.	+	6 sem.				6 sem.	2	6 mois

TABLEAU XI - Evolution du purpura rhumatoïde sans atteinte rénale.

Le recul pour ces trois derniers est de 1 à 3 ans.

Ces 11 malades ont donc été revus régulièrement à raison de tous les trois mois la première année, tous les six mois la deuxième année et pour certains tous les ans à partir de la troisième année. A chaque visite a été pratiqué un compte d'Addis et une recherche de protéinurie afin de dépister une complication rénale. Aucun n'a présenté de protéinurie dans les suites, par contre, deux hématuries microscopiques > 5000/MN), (Obs. 4, 16) ont été trouvées au dernier examen, ainsi qu'une leucocyturie (Obs. 3). Ces résultats laissent supposer une atteinte rénale secondaire minime.

La littérature confirme nos remarques et les auteurs s'accordent pour situer la guérison à 1 ou 2 semaines du début des signes (1). Les récidives cutanées affectent 40 à 50 % des cas(95, 1) pendant une durée d'environ 6 semaines.
Il est rare que les poussées s'étalent sur une durée beaucoup plus longue ou réapparaissent après un intervalle libre de plusieurs mois (78) devant faire redouter une complication rénale. Cette éventualité est bien connue des anciens auteurs (1, 95).

b) Evolution du purpura rhumatoïde avec atteinte rénale (TABLEAU XII)

Dans notre étude, elle se fait sur deux modes, soit vers la guérison, soit vers des séquelles minimes. Elle n'est donc pas très représentative de l'évolution de la néphropathie dans les grandes séries.
Cette évolution a fait l'objet d'une surveillance plus rigoureuse que le purpura simple et les malades concernés ont été revus plus fréquemment.

Il faut remarquer que sur les 3 malades ayant eu des séquelles (Obs. 2, 8, 19) seuls deux d'entre eux ont été suivis régulièrement (Obs. 2 et 8). L'enfant Séverine P. (Obs. 19) n'a pas été revue car elle a uniquement été envoyée dans notre hôpital pour une biopsie. L'observation 8 était particulièrement intéressante puisqu'elle a fait l'objet d'une biopsie à la suite de la persistance de la protéinurie et de l'hématurie à 6 mois de l'avant-dernière poussée, soit à 9 mois d'évolution et que le purpura a récidivé 2 mois après.

TABLEAU XII - <u>Evolution du purpura rhumatoïde avec atteinte rénale</u>

NOMS	Début Signes initiaux rénaux (sem.)	Signes rénaux	Rechutes du purpura (semaines) 2ème rechute	3ème rechute	4ème rechute	5ème rechute	Date dernière poussée (semaines)	Nbre de poussées	Recul dernière consult./1ère poussée	Séquelles
Sandrine A	4	hématurie néphr.	4				4	2	1 an 3 mois	protéinurie <1 g / 24 H
Isabelle B.	1	protéin.	1	2	3	4	4	5	3 ans 7 mois	
Cécile B.	2	protéin.	2	3	12	16	16	5	1 an 3 mois	
J. Michel C.	1	hématurie protéin.	1	9	12	44	44	5	2 ans 9 mois	→ 2 ans protéinurie 2 ans 9 mois hématurie microsc.
Murielle F.	1	hématurie	4				4	2	8 mois	
JacquelineG.	1	protéin.	1	2	3	4	4	5	4 ans	→ 3 mois protéinurie
Cécile N.	1	protéin. hématurie						1	2 ans 8 mois	
Claire P.	2	protéin. hématurie	3	6			6	3	?	→ 4 mois hématurie
Séverine P.	2	hématurie néphr.						1	5 mois	Hématurie microsc. protéin. <1g/24 H
Jérôme P	1	hématurie						1	1 ans 6 mois	
Sandrine R.	1	protéin.						1	2 ans 8 mois	
Sylvie T.	1	protéin.	2	4			4	3	3ans 9 mois	

Chez ce malade, a persisté une protéinurie pendant 2 ans. Actuellement, celle-ci a disparu.

L'observation 2 sera détaillée dans le chapître du traitement.

Mis à part ces 3 cas, les autres ont eu des signes rénaux initiaux durant les 15 premiers jours du purpura rhumatoïde. Ces signes étaient modérés et associaient une hématurie microscopique à une protéinurie faible ($<$1 g / 24 H) dans 3 cas, alors qu'il y avait une hématurie isolée dans 2 cas et une protéinurie isolée dans 4 cas. La symptomatologie était très transitoire puisqu'elle n'a pas dépassé 3 semaines dans 6 cas (Obs. 5, 6, 9, 17, 21, 23) et a régressé en moins de 6 mois pour les trois autres (Obs. 13, 18, 20).

Pour terminer cette comparaison, il faut également relever le nombre de récidives cutanées souvent associées à une symptomatologie digestive. 4 malades sur 12 ont fait 5 rechutes contre 1 malade sur 11 ayant un purpura simple. Ces rechutes peuvent survenir alors que l'enfant est toujours en décubitus (Obs. 5).

Nous ne reviendrons pas sur la corrélation entre le nombre de poussées et la sévérité des signes digestifs associés à l'atteinte rénale (Obs. 1, 8, 13, 18).

2) Evolution rénale habituelle.

Elle se fait selon 4 schémas :

- Guérison
- Persistance d'anomalies pendant plusieurs années évoluant secondairement vers la guérison avec ou sans séquelles minimes.
- persistance d'anomalies se compliquant secondairement d'insuffisance rénale plus ou moins sévère.
- Evolution d'un seul tenant vers l'insuffisance rénale et la mort.

a) Evolution des signes rénaux (2,43,61,63,57,91)

• Les hématuries macroscopiques récidivantes sont souvent observées lors de nouvelles poussées de purpura. Mais elles peuvent survenir à l'occasion d'un épisode infectieux sans nouvelle poussée.

- La protéinurie peut également augmenter à l'occasion d'une nouvelle poussée de purpura ou d'un épisode infectieux intercurrent.
  Quand elle est régressive, elle disparait en 6 mois, à 1 an. En cas de persistance, elle se stabilise en 1 à 2 ans. Elle peut enfin s'aggraver et ce, dans un temps variable.

- Le syndrome néphrotique initial est de durée variable, il est très souvent transitoire et de courte durée. Mais dans une fréquence moindre, il peut persister jusqu'au stade d'insuffisance rénale terminale.

- L'évolution d'un syndrome néphrotique secondaire dans un intervalle de temps pouvant aller jusqu'à 2 ans est très variable.

- L'insuffisance rénale initiale est de très mauvais pronostic quand elle est associée à un syndrome néphrotique. Isolée, son évolution est en général rapidement favorable. Elle apparait souvent secondairement après quelques années d'évolution d'un syndrome néphrotique persistant et signe dans ce cas, l'évolution progressive vers l'insuffisance rénale terminale.

b) Corrélation entre les signes rénaux les plus sévères et l'évolution.

- LEVY (57) a mis en évidence une bonne corrélation entre ces deux paramètres chez 84 malades suivis plus d'un an. (Figure 5)

- Parmi les 4 malades ayant présenté une hématurie isolée à la période initiale, 2 malades ont guéri rapidement. La persistance d'une protéinurie >1 g chez les 2 autres est liée à la survenue de nombreuses poussées de purpura rhumatoïde qui ont émaillé l'évolution.

- Parmi les 17 malades ayant une protéinurie <1 g/24 H à la période initiale, 2 seulement ont une protéinurie >1 g à 5 et 7 ans après le début de la maladie, et aucun n'a évolué vers l'insuffisance rénale terminale.

- Parmi les 22 malades ayant présenté une protéinurie >1 g, 13 ont eu une évolution favorable et 4 des 5 malades ayant évolué vers l'insuffisance rénale ont présenté de nombreuses poussées de purpura durant lesquelles la néphropathie s'est aggravée.

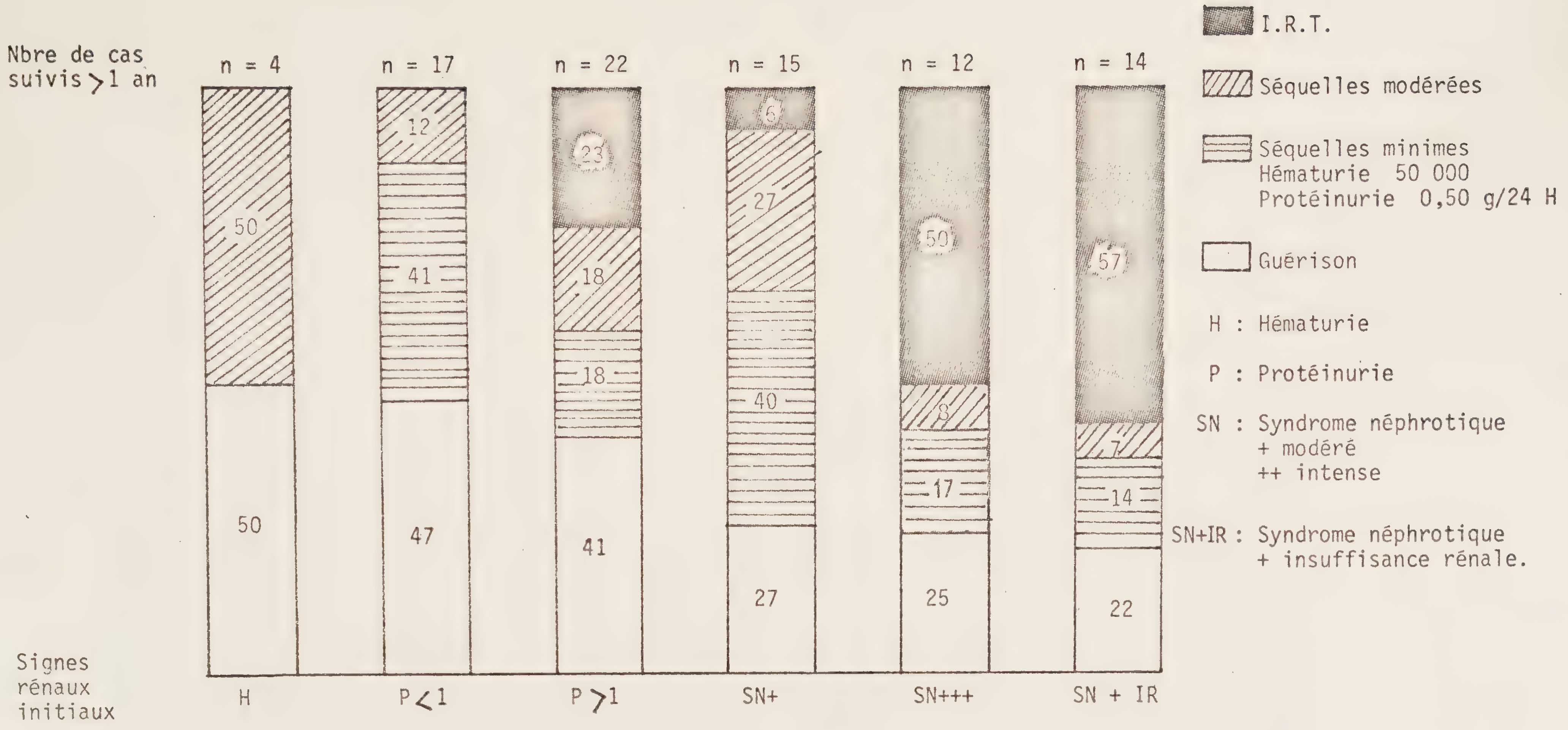


FIGURE 5 - Corrélations (exprimées en %) entre les signes rénaux les plus sévères observés au cours des trois premiers mois de la néphropathie et le bilan au dernier examen chez 84 malades suivis plus d'un an d'après LEVY et Coll. (57)

- La présence d'un syndrome néphrotique modéré est de bon pronostic car un seul sur 15 a eu une évolution défavorable liée en réalité à une HTA maligne.

- Par contre, la présence d'un syndrome néphrotique intense avec protéinurie < 50 g/l ou accompagné d'une insuffisance rénale, est de très mauvais pronostic. En effet, 14 des 26 malades ayant un syndrome néphrotique intense ou associé à une insuffisance rénale ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale.
  A noter toutefois que sur ces 26 malades, 6 ont guéri et 4 présentaient des séquelles minimes.

- MEADOW (63) a également étudié les corrélations entre les signescliniques initiaux et l'évolution avec un recul d'au moins deux ans. Il a défini 4 possibilités évolutives en fonction des examens pratiqués. (FIGURE 6)

  A - Guérison

  B - Anomalie urinaire mineure (hématurie microscopique ou macroscopique récidivante)
  Protéinurie < 1 g / 24 H

  C - Néphropathie évolutive (protéinurie > 1 g/24 h avec ou sans hypertension, clairance de la créatinine > 60 ml/mn/1,73 m2

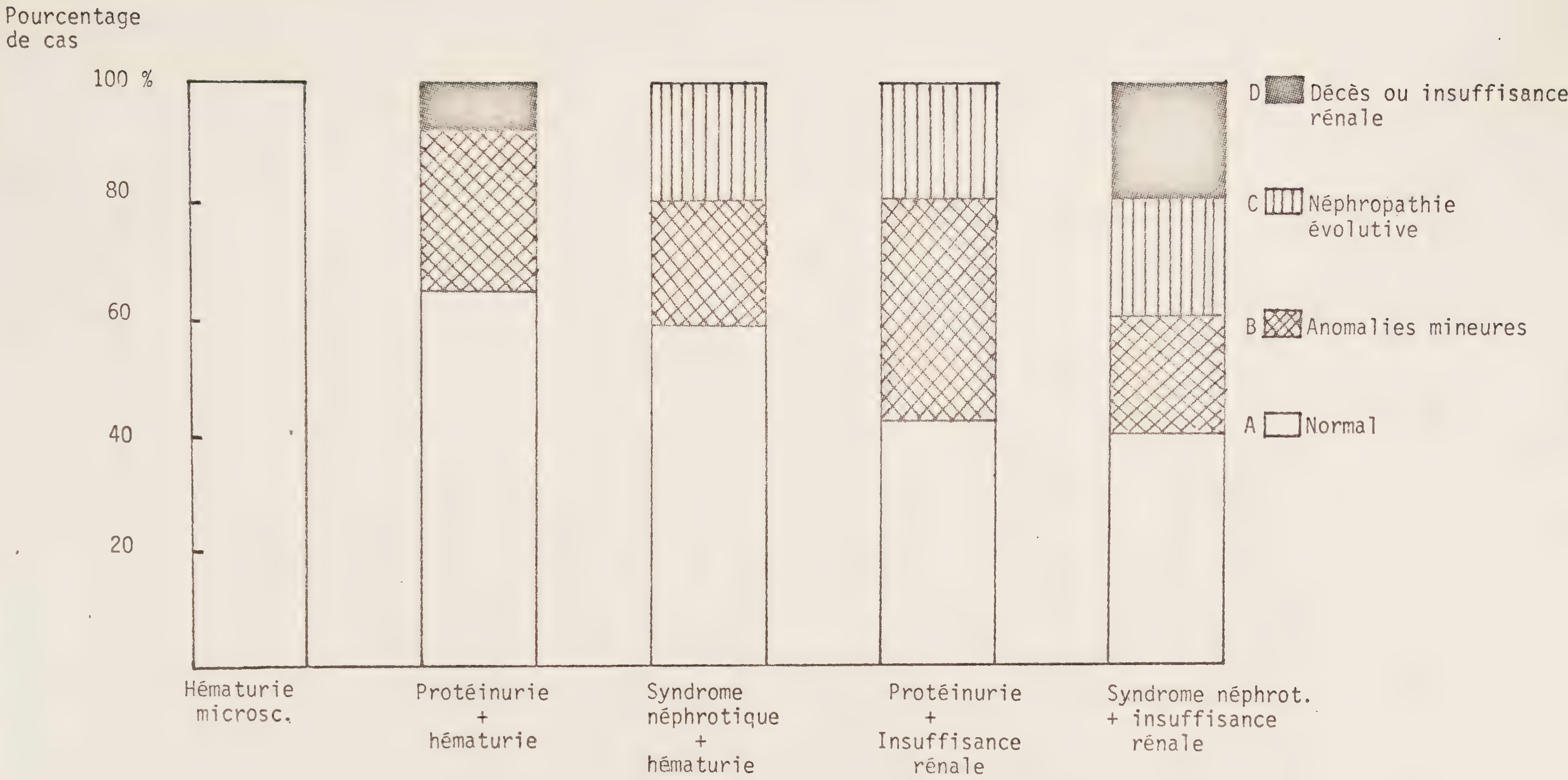
  D - Insuffisance rénale ou décès (clairance de la créatinine < 60 ml/mn/1,73 m2)

L'auteur constate que :

- L'hématurie microscopique isolée est d'excellent pronostic puisqu'il y a 100 % de guérison.

- L'association protéinurie-hématurie reste encore de bon pronostic puisqu'environ 65 % des malades ont des examens normaux, 30 % des anomalies mineures et 5 % sont au stade D.

- L'association d'un syndrome néphrotique avec une hématurie évolue vers 60 % de guérison, 20 % de néphropathies évolutives et 20 % de séquelles minimes.



<u>FIGURE 6</u> - Corrélation entre les signes initiaux les plus sévères et leur évolution au bout de 2 ans ou plus d'après MEADOW (63)

- Une insuffisance rénale associée à une protéinurie évolue vers 40 % de guérisons, 40 % de séquelles minimes et 20 % de néphropathies évolutives.

- Enfin, l'association syndrome néphrotique et insuffisance rénale est de très mauvais pronostic dans 20 % des cas (Stade IV), de bon pronostic dans 60 % des cas avec 40 % de guérison et 20 % de séquelles minimes, et donne des atteintes évolutives dans 20 % des cas.

MEADOW met églement l'accent sur la différence évolutive liée à la sélectivité de la protéinurie initiale (TABLEAU XIII). Moins la protéinurie est sélective, et plus le pronostic est mauvais.

- MEADOW (63) a revu régulièrement les malades survivantset a refait une étude comparative entre la sévérité des signes initiaux et l'évolution au bout de 10 ans en moyenne (FIGURE 7).

  - Les malades ayant présenté une hématurie microscopique au départ, avaient un examen normal comme au bout de 2 ans.

  - L'association hématurie-protéinurie évolue vers plus de guérisons qu'à 2 ans (80 % contre 65 %) mais donne environ 15 % d'insuffisance rénale et 5 % de séquelles minimes.

  - L'insuffisance rénale associée à un syndrome néphrotique évolue pour 50 % des cas, vers la guérison et presque 50 % vers une insuffisance rénale chronique ou une protéinurie élevée ou enfin une hypertension.
    Ceci montre une fois de plus que c'est encore le syndrome néphrotique associé à l'insuffisance rénale qui est la forme de plus mauvais pronostic.

- LEVY (57) s'est intéressé plus particulièrement à distinguer la frontière entre les malades qui évoluent favorablement et restent indemnes de ceux qui peuvent rechuter ou de ceux qui peuvent passer de la catégorie séquelles modérées à un stade évolutif de la néphropathie au-delà d'un an.
Il a remarqué que ceux qui sont guéris au bout d'un an le restent

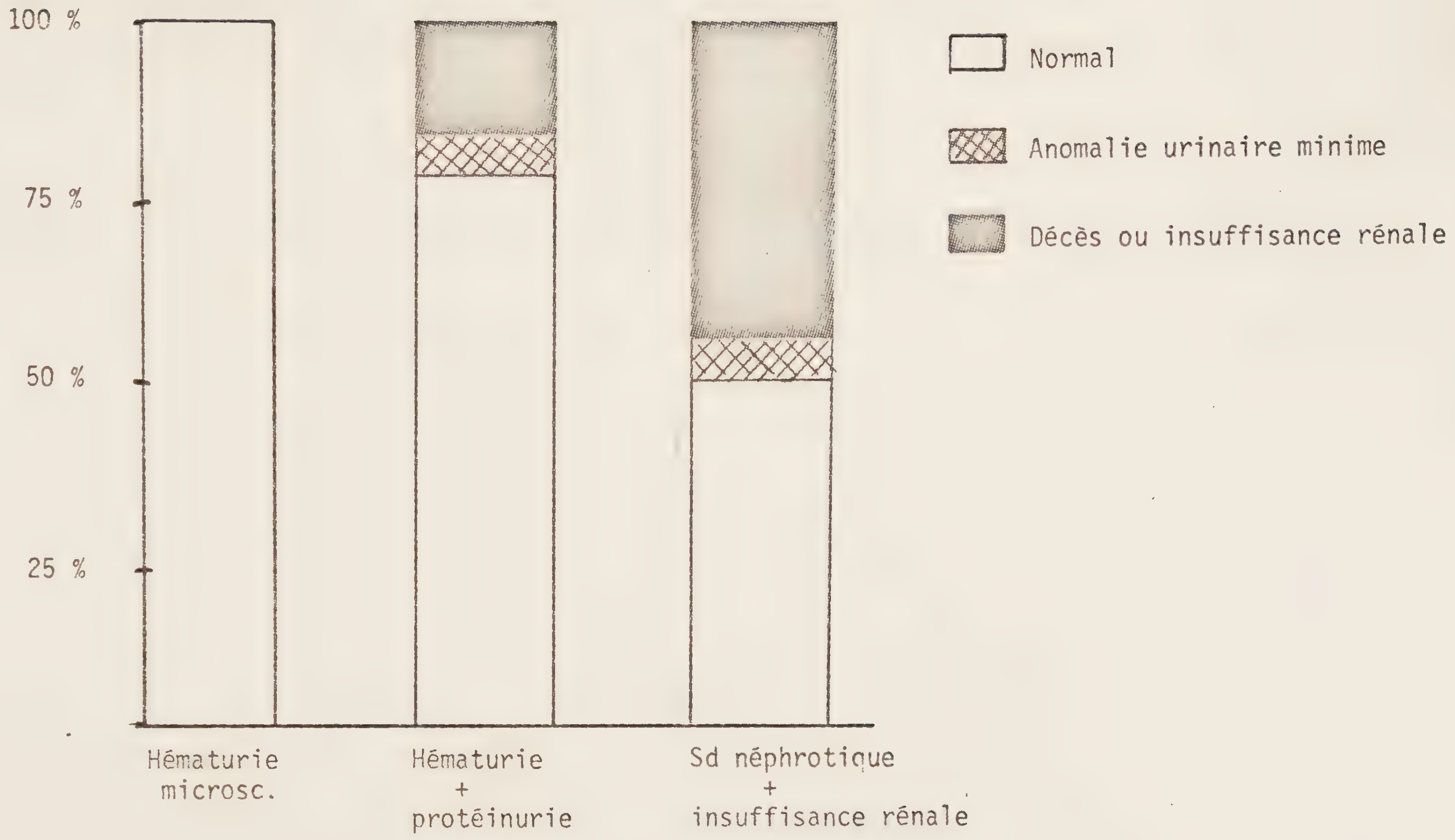


FIGURE 7 - Corrélation entre les signes rénaux initiaux les plus sévères et l'évolution au bout de 10 ans d'après MEADOW (63)

TABLEAU XIII - Evolution en fonction de la sélectivité de la protéinurie à deux ans ou plus.(63)

	Evolution	A	B	C	D
Protéinurie initiale	Très sélective	6			
	Modérément sélective	6	4	3	1
	Peu sélective	8	6	3	3

A : Normal
B : Anomalie mineure
C : Néphropathie évolutive
D : Décès ou insuffisance rénale

généralement après une longue période d'observation.
Les malades classés dans la catégorie séquelles minimes évoluent également vers la disparition de tout symptôme et font partie de la catégorie à évolution favorable.

Par contre, les malades ayant des séquelles modérées, c'est-à-dire plus de 0,50 g/l de protéinurie et (ou) plus de 50 000 hématies/min. à l'Addis, ont une évolution variable, un tiers voit sa protéinurie diminuer ou disparaître, un tiers demeure dans un état stable et un tiers aboutit à l'insuffisance rénale terminale.

Pour MEADOW (63), l'évolutivité de l'atteinte rénale semble plus fixée au bout de 2 ans qu'au bout d'un an et donnerait donc un pronostic plus fidèle dans la majorité des cas.

Au total :

- Nous constatons grâce à ces deux études (57,63,64) que d'une part, elles s'accordent sur la gravité du pronostic d'un syndrome néphrotique associé à une insuffisance rénale aiguë, le bon pronostic d'une hématurie isolée ou d'une protéinurie minime, et d'autre part, sur l'existence d'un certain pourcentage (20 à 25 %) de malades ayant des lésions intermédiaires pouvant évoluer vers une insuffisance rénale terminale ; Le syndrome néphrotique initial, doit-on le rappeler, n'est pas de mauvais pronostic.

- L'évolution n'est pourtant pas rigoureusement prévisible, car, rien que dans ces deux études, le pourcentage d'évolution favorable ou défavorable, sont nettement différents (3 décès sur 88 malades en 1 an pour MEADOW, 6 sur 100 malades en un an, et 11 sur 100 malades en 2 ans pour LEVY). La mortalité et la morbidité est nettement plus élevée dans l'étude de LEVY.

  Quand on reprend d'autres études, ces pourcentages varient encore et sont rarement liés au recrutement. En effet, selon STERKY (95), 20 % des malades guérissent en 1 mois, 50 % guérissent en 2 mois, 80 % guérissent en 1 an et 85 % en 2 ans.

Sur 350 observations publiées dans la littérature en 1976, il y a 5 % d'évolutions défavorables alors que sur 100 observations, LEVY note 20 % d'évolutions défavorables.

- Cependant, il semble que les anomalies rénales soient plus fixées au bout de 2 ans (26,61,43,57,63,64)

- Enfin, l'évolution défavorable est variable et peut s'étaler sur 8 ans (5) ou plus.

- En ce qui concerne notre propre étude, seuls 10 malades ont été suivis et il semble bien que leur évolution (TABLEAU XI) s'inscrive dans les constatations relevées dans la littérature.

6 enfants sur 11 (Obs. 5, 6, 9, 17, 20, 21, 23) n'ont plus de signes rénaux et les autres enfants encore suivis (Obs. 2, 8) n'ont que des séquelles minimes.

3) Corrélations anatomo-évolutives.

Plutôt que de reprendre les corrélations anatomo-évolutives des petites séries (61,5,47,43, 92), nous avons préféré nous référer à celle de LEVY (57) et MEADOW (63) concernant successivement 100 et 88 malades.

a) D'après LEVY (57), les corrélations anatomo-évolutives sont bonnes à quelques exceptions près au delà d'un an pour 81 malades étudiés. TABLEAU XIV

- Dans le groupe des glomérulo-néphrites non prolifératives :
  - 27 sur 30 malades dont le nombre de glomérules lésés est $\leq$50 % ont eu une évolution favorable. Les deux malades qui ont évolué vers l'insuffisance rénale et le troisième qui a gardé des séquelles modérées, ont fait de nombreuses poussées de purpura qui ont sans doute aggravé les lésions.
  - Parmi les 4 malades dont plus de 50 % de glomérules sont lésés, 3 ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale et le dernier garde une protéinurie élevée $>$1 g, 7 ans après le début de la néphropathie.

Histopathologie \ Evolution			Guérison	Séquelles		Insuffisance rénale terminale	Total
				Minimes	Modérées		
glomérulonéphrites non prolifërat.	croissants	Absents	1				1
		≤ 50 %	17	9	1	2	29
		> 50 %			1	3	4
glomérulonéphrites prolifératives	croissants	Absents	1	1	1		3
		≤ 50 %	4	4	6	1	15
		50-80 %	3	2	3	2	10
		≥ 80 %	2	4	1	12	19
	Total		28	20	13	20	81

TABLEAU XIV - Corrélations entre l'histopathologie et l'évolution chez 81 malades suivis plus d'un an après la biopsie rénale, d'après LEVY. (57)

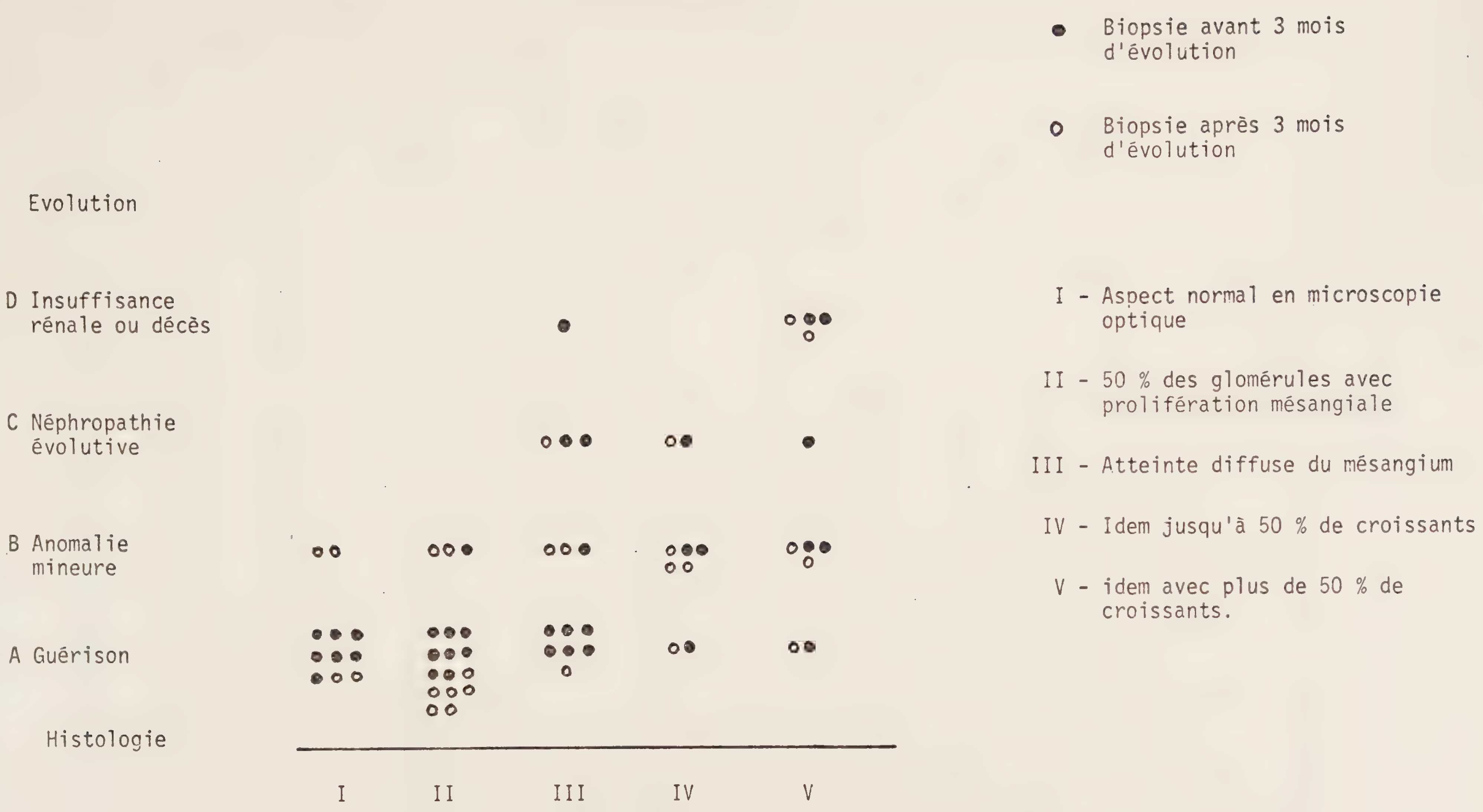


FIGURE 8 - Relation entre l'aspect histologique de la biopsie et l'évolution ultérieure, d'après MEADOW (63)

- Dans le groupe des glomérulonéphrites prolifératives :

  • 10 des 18 malades dont le nombre de glomérules comportant des croissants est ≤50 % ont une évolution favorable.

  • Quand les croissants sont supérieurs à 50 %, l'évolution est sévère.

  • Elle est toujours défavorable quand tous les glomérules comportent des croissants à raison de plus de 50 %. Toutefois, sur les 11 malades dont le nombre de glomérules comportant des croissants est compris entre 80 et 100 %, 4 ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale, deux sont estimés guéris au dernier examen, 4 ont une protéinurie <0,50 g/24 H et 1 une protéinurie à 1,40 g/24 H 5 ans après le début.

Les corrélations anatomo-cliniques montrent bien pour cet auteur que les néphropathies les plus sévères s'observent lorsque le pourcentage de glomérules comportant des croissants, est supérieur à 50 % , que la glomérulonéphrite soit ou non proliférative.

b) <u>Pour MEADOW (63), les corrélations anatomo - évolutives sont également bonnes</u> (Fig.8)

- Classification histologique :
  • Stade I : glomérules optiquement normaux pour la plupart.

  • Stade II : 50 % au moins de glomérules sont intacts, les autres sont le siège d'une hypertrophie mésangiale avec quelques synéchies et de rares croissants.

  • Stade III : augmentation diffuse du mésangium et de sa matrice touchant tous les glomérules. Présence inconstante de croissants.

  • Stade IV : prolifération mésangiale diffuse associée à une lobulisation des glomérules qui contiennent jusqu'à 50 % de croissants.

  • Stade V : idem avec plus de 50 % de croissants et des obstructions capillaires.

- Aucun des enfants au stade I ou II n'a de néphropathie évolutive

ou une insuffisance rénale deux ans après le début du purpura.

- Tous les enfants sauf un ayant une insuffisance rénale ou décédés avaient un stade V à la première biopsie.

- 25 % des enfants ayant un stade III ou IV à la première biopsie ont des signes de néphropathie évolutive au delà de 2 ans d'évolution.

MEADOW est en accord avec LEVY pour constater que le meilleur signe de mauvais pronostic est la présence de croissants en quantité non négligeable. Ceci explique la classification actuelle de l'ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children).

. Stade I : Modifications minimes
. Stade II : Prolifération mésangiale
. Stade III : Prolifération focale ou diffuse avec moins de 50 % de croissants.
. Stade IV : Idem avec 50 à 75 % de croissants.
. Stade V : Idem avec plus de 75 % de croissants.
. Stade VI : Lésions de type membrano-prolifératives

4) <u>Corrélations entre l'immunofluorescence et l'évolution.</u>

Dans la mesure où les dépôts d'IgA sont corrélés à l'atteinte histologique ils sont également corrélés à l'évolution.
Par contre, il n'existe pas de corrélations entre la date de la biopsie et la présence ou non de dépôts ni avec la composition des dépôts (57)

5) <u>Biopsies itératives</u>

Elles permettent de confronter l'aspect anatomique et en immunofluorescence en fonction de l'évolution. Cette corrélation est particulièrement illustrée pour notre observation 2 qui a fait l'objet de plusieurs biopsies et dont nous traiterons à la fin de cet exposé.

LEVY (57) a examiné des documents itératifs en microscopie optique chez 28 malades et en immunofluorescence chez 12 malades. L'intervalle entre les deux biopsies a varié selon les cas de moins d'un an à 13 ans.

Sur les :

- 8 glomérulonéphrites segmentaires et focales à la première biopsie :
  . 3 des 4 malades ayant une évolution clinique favorable, le nombre des glomérules lésés a nettement diminué par rapport à la première

biopsie et la lésion segmentaire n'est plus représentée que par une petite synéchie.

- Le 4 ème malade a le même nombre de glomérules lésés et les autres sont devenus prolifératifs.
- 2 malades ayant une protéinurie >1 g/24 H ont sensiblement le même nombre de glomérules lésés mais les croissants sont devenus fibreux. Chez l'un d'entre eux, on note en plus une prolifération mésangiale et l'examen en immunofluorescence effectuée 2 ans 1/2 après le premier, est strictement identique du point de vue des dépôts (localisation, composition, intensité).
- 2 malades ayant évolué vers l'insuffisance rénale terminale ont une aggravation des lésions glomérulaires tubulaires et interstitielles. Dans un cas biopsié 1 an et 7 mois après le début, on observait une hyalinisation irrégulière de la moitié des glomérules.

- Sur 20 glomérulonéphrites prolifératives, d'après la première biopsie rénale :

- Chez 10 malades dont l'évolution clinique a été favorable, une amélioration spectaculaire est notée. Dans 8 cas, la prolifération mésangiale a disparu et l'aspect est devenu celui d'une glomérulo-néphrite segmentaire et focale. Bien qu'il existe quelques glomérules fibreux (<20 %) dans 5 cas, le nombre des lésions segmentaires est diminué ainsi que la taille des segments lésés et des croissants.

  4 malades ont été étudiés en immunofluorescence ; dans un cas, il n'y avait ni dépôts sur la première, ni la deuxième biopsie ; dans le 2 ème, les dépôts étaient faibles à la première biopsie et ont disparu sur la deuxième. Dans les deux derniers cas, les dépôts en IgA diminuent d'intensité et en abondance, mais ne disparaissent pas.

  Les deux derniers ayant évolué favorablement, avaient un aspect de prolifération mésangiale diffuse, évoquant une glomérulo-néphrite membrano-proliférative à dépôts sous-endothéliaux sur la lère biopsie. Sur la 2 ème biopsie, les aspects en double contour et la prolifération ont disparu.

Chez un des malades l'immuno-fluorescence a montré une diminution de l'intensité et de l'abondance des dépôts qui de mésangiaux et pariétaux sont devenus mésangiaux.

- Trois malades ont gardé des séquelles modérées. L'un d'entre eux a été biopsié au bout de 13 ans et la prolifération mésangiale avait disparu mais les dépôts mésangiaux d'IgA persistaient.

  Dans les deux autres cas, les lésions anatomiques et les dépôts en immuno-fluorescence se sont aggravés.

- Sept malades ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale. Chez 4 d'entre eux, 2 biopsies ont été comparées et, pour les 2 autres c'est le rein de néphrectomie qui a servi à des études comparatives.

  Chez les quatre premiers, la première biopsie montrait une atteinte de 100 % de glomérules avec un croissant, la deuxième biopsie est identique mais dans 2 cas les glomérules se sont hyalinisés et fibrosés. L'immuno-fluorescence pratiquée chez 3 d'entre eux est restée inchangée.

  Chez les trois derniers, les lésions glomérulaires, tubulaires et interstitielles sont considérables sur la pièce de néphrectomie. L'immuno-fluorescence a montré la disparition des dépôts dans un cas, la persistance dans le deuxième et un changement de composition dans le dernier avec dépôts abondants d'IgG et de Clq sur les parois.

Au total :

L'évolution peut être prévisible sur certains critères cliniques de bon pronostic mais c'est surtout la biopsie rénale avec en particulier le pourcentage de croissants qui permet de faire le meilleur pronostic (57,63).

ETHIOPATHOGENIE DE LA NEPHROPATHIE RHUMATOIDE

VI - ETIOPATHOGENIE DE LA NEPHROPATHIE RHUMATOIDE

A - Les données.

1) Facteurs étiologiques.

a) Etiologie microbienne

- Dans notre étude, nous avons relevé 5 fois une infection ORL précédant l'apparition du purpura (15 jours à 3 semaines Obs. 4, 7, 10, 20, 21). Seules, les deux dernières concernent des malades ayant eu une atteinte rénale.
Tous les malades ont eu un prélèvement de gorge à l'entrée. Les résultats bactériologiques n'ont jamais mis en évidence un streptocoque β hémolytique mais toujours une flore polymorphe banale, sauf dans deux cas où ont été retrouvés successivement un entérocoque en culture pure (Obs. 4), et un streptocoque alpha en culture pure (Obs. 18).
Aucun de ces deux malades n'avait de manifestation ORL.

De même, des dosages répétés d'antistreptolysines et d'antistreptokinases ont été pratiqués au cours de l'hospitalisation chez 21 malades.

• ASLO (FIGURE 9)
Au total, 6 malades (Obs. 5, 7, 11, 20, 22, 23) ont des taux supérieurs à 200 unités.
Il n'y a pas de différence significative en cas d'atteinte rénale ou en son absence.

• ASK (FIGURE 10)
5 malades ont des taux franchement élevés, c'est-à-dire supérieurs à 6 fois la normale (Obs. 5, 7, 11, 22, 23), ce qui correspond aux malades ayant des antistreptolysines élevées à l'exception de l'un d'entre eux (Obs. 20)

9 malades ont des taux compris entre 160 et 480 unités ce qui est considéré comme augmenté mais pas franchement pathologique.
Ils concernent 3 malades sans atteinte rénale (Obs. 3, 8, 9)

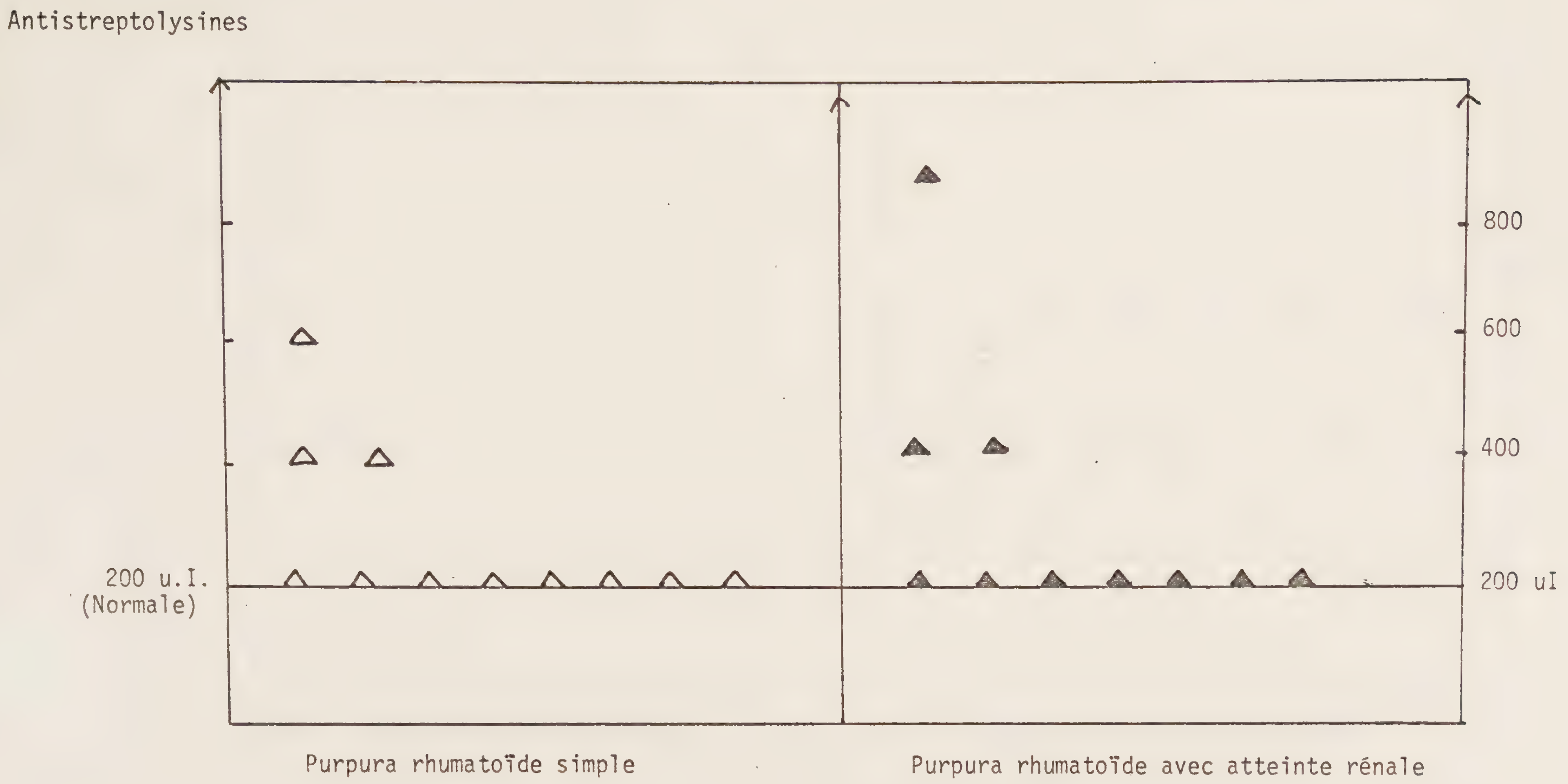


FIGURE 9 - Dosage des A.S.L.O chez 21 malades

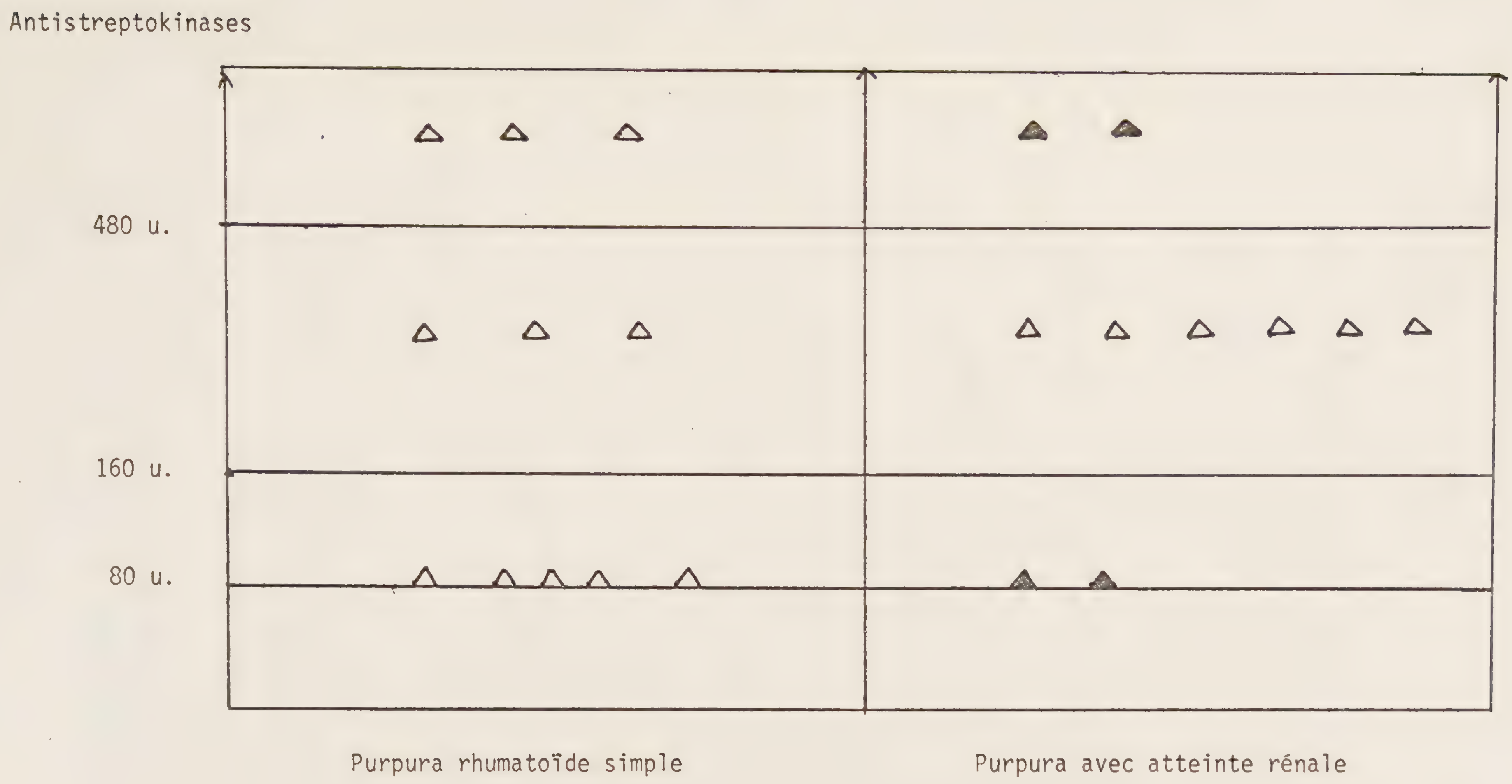


FIGURE 10 - Dosage des A.S.K. chez 21 malades

et 6 malades avec atteinte rénale (Obs. 8, 9, 13, 18, 20).

Enfin, 7 malades ont des taux normaux à 80 unités dont 5 sans atteinte rénale (Obs. 1, 4, 12, 14, 16) et 2 avec atteinte rénale (Obs. 2 et 6).

Cette étude permet de dire que 6 fois sur 21, (soit 30 %), il y a une augmentation des anticorps, mais elle ne permet pas de mettre en évidence de différence significative en cas d'atteinte rénale ou pas. Elle prouve donc une infection streptococcique dans 30 % des cas.

- Dans la littérature, la notion d'un syndrome infectieux accompagnant ou précédant les premiers signes du purpura est évaluée à 89 % pour ALLEN (2), à 75 % pour STERKY (95), à 50 % pour MEADOW (63), à 40 % pour MARCHAL (61), à 30 % pour LEVY. Il semble donc que les anciens auteurs aient trouvé de plus forts pourcentages que les auteurs récents et que notre série reflète bien la tendance actuelle.
Une étiologie streptococcique a été retrouvée dans 30 % des cas par MARCHALL (61) et dans 40 % chez MEADOW (16).
Sachant que MARCHALL a étudié 100 purpuras dont 25 avaient une atteinte rénale et MEADOW 88 néphropathies rhumatoïdes, il ne semble donc pas y avoir de différence significative qu'il y ait ou non atteinte rénale.
D'autres germes ont été incriminés en particulier le staphylocoque (2,61,95). Celui-ci a été retrouvé dans 13 prélèvements sur 100 malades par MARCHAL (61).

b) Etiologie allergique.

Elle est surtout évoquée par les anciens auteurs (2,78,95) à la suite des hypothèses de GAIRDNER (33) en 1948; ALLEN (2) a retrouvé des antécédents allergiques familiaux dans 1/4 des cas et personnels dans 13,7 % des cas (eczéma, asthme, allergie alimentaire).
Chez 5 malades sur 130, il a pu mettre en évidence une allergie spécifique incriminée dans la poussée purpurique.

WEDGWOOD (78) a également évoqué une étiologie allergique chez quelques malades sans jamais pouvoir mettre en évidence d'allergènes spécifiques.

c) Etiologie virale.

Aucune étiologie virale n'a pu être incriminée dans notre étude en dehors d'une varicelle (Obs. 16), précédant de 15 jours l'éruption purpurique.
Le s sérologies virales ont été pratiquées dans 16 cas et ont été négatives.
Certains auteurs (2, 63) ont noté une rubéole ou une rougeole ou des oreillons précédant la poussée de purpura. D'autres ont invoqué les vaccinations (57,63,78)

d) Piqûre d'insecte

Quoique faisant partie des étiologies allergiques, nous avons préféré isoler cette cause car elle est volontiers retrouvée par les auteurs actuels (57,61,63)

Pour notre part, nous l'avons retrouvée dans les jours qui précédaient l'atteinte du purpura dans 2 cas (Obs. 5 et 20). Ces deux enfants avaient une atteinte rénale.

2) Dosage des IgA

a) Dans notre étude :

Un dosage pondéral d'IgA a été pratiqué par néphélométrie laser avec un sérum anti-IgA, dans 8 cas (Obs. 2, 3, 5, 13, 14, 15, 18) au début de la maladie. Ce dosage a été contrôlé à distance de la première poussée avec un recul allant de 7 mois à 4 ans 1/2 du début des symptômes.
(18 malades ont eu un nouveau dosage d'IgA à l'occasion de ce travail)

- Dosage de l'IgA sérique au début de la symptomatologie.
  - En l'absence d'atteinte rénale (FIGURE 11)
    Trois malades ont eu un dosage (Obs 3, 14 et 15).
    - deux dosages étaient élevés (Obs 3 et 14) successivement à 4 et 3 déviations standards par rapport à l'âge.
    - le troisième était normal.

- En cas d'atteinte rénale (FIGURE 11)

  Cinq malades ont bénéficié d'un dosage (Obs. 2, 5, 8, 17, 18)

  . Seul le malade de l'observation 18 avait un taux d'IgA normal.

  . Les autres avaient des taux très élevés d'IgA, successivement à 5,5 (Obs 2), 4,5 (Obs. 5), 7 (Obs. 8), et 10 déviations standards (Obs. 13) de la normale pour l'âge.

Sur ces 4 malades, 3 (Obs. 5, 8, 13) avaient une symptomatologie digestive très sévère.
A noter que le seul malade ayant des IgA normales avec atteinte rénale avait également d'importants signes digestifs.

- Dosage de l'IgA sérique chez 18 malades (sauf Obs. 12, 15, 18 et 19) après un recul moyen de 27 mois (FIGURE 12)

- En l'absence d'atteinte rénale.

  . Seuls 2 malades (Obs 3 et 4) ont des taux élevés successivement à 3 et 2 déviations standards avec un recul de 4 ans 1/2 et de 2 ans 1/2 par rapport à la poussée initiale.
  A noter que ces deux malades avaient une symptomatologie initiale des plus simples (pas de signes digestifs), que seul le premier avait eu un dosage d'IgA qui était d'ailleurs élevé, qu'il avait fait 3 rechutes en l'espace de 2 mois 1/2 et que le deuxième n'en n'avait fait qu'une en l'espace de 15 jours et enfin qu'aucun d'entre eux n'a rechuté depuis.
  Inutile de rappeler que justement ces deux malades ont des signes urinaires minimes actuellement : hématurie microscopique pour le 2 ème et leucyturie pour le premier.

  . 5 malades ont un taux normal d'IgA (Obs. 1, 7, 10, 12, 14).

  . 1 malade est à - 1 déviation standard (Obs. 16) et un autre à - 2 déviations standards (Obs. 17)

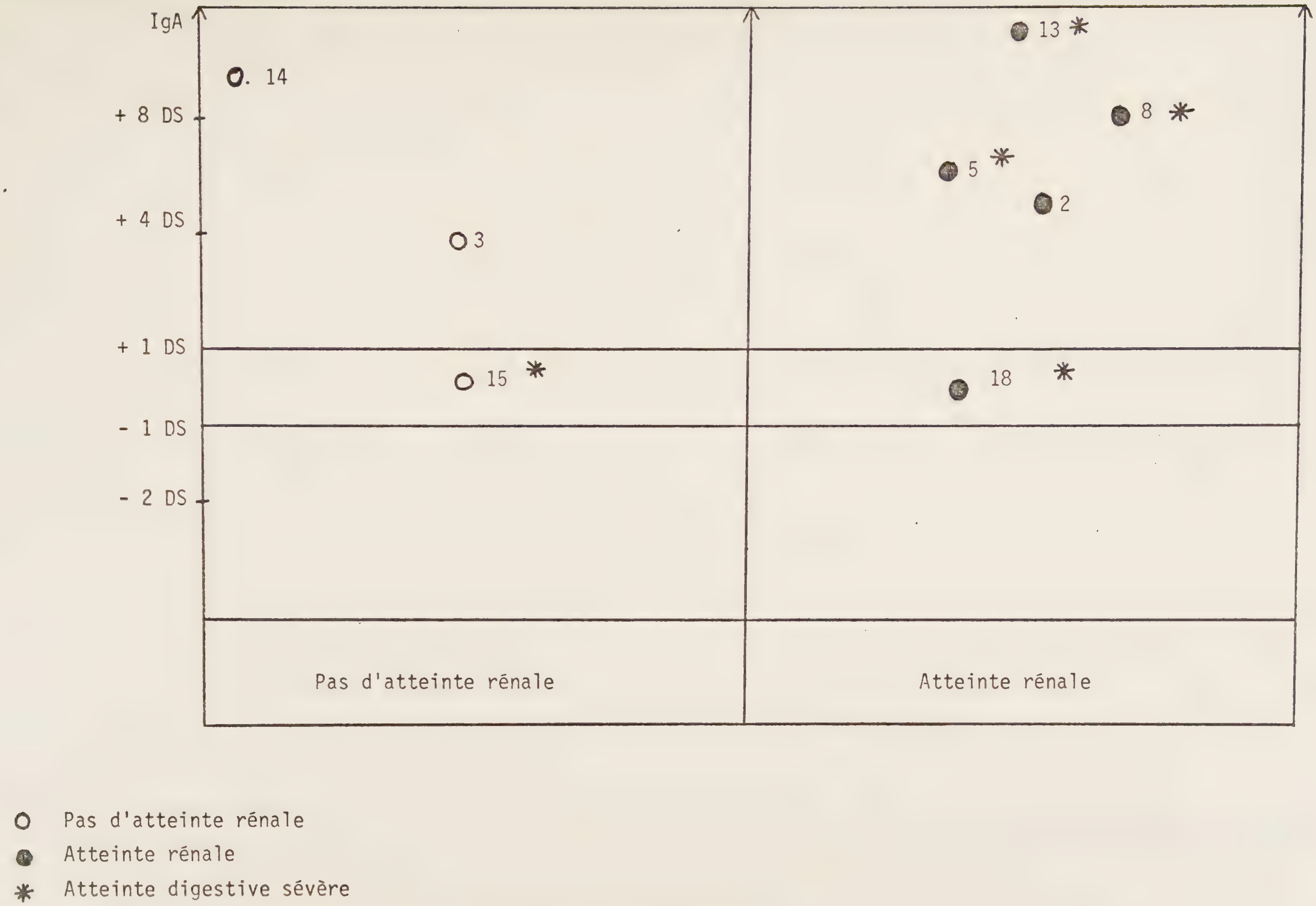


FIGURE 11 - Dosage de l'IgA sérique au début du purpura rhumatoïde

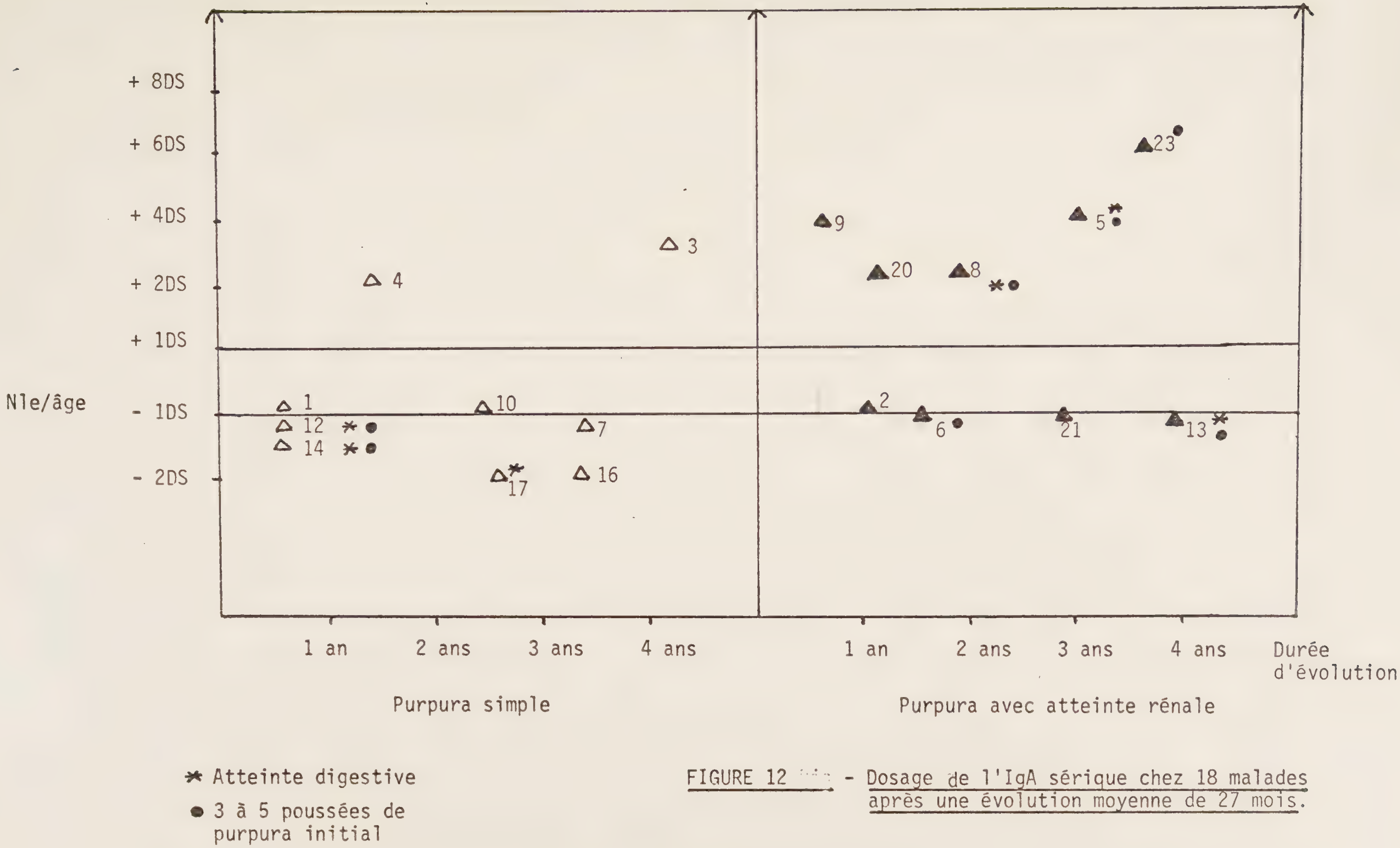


FIGURE 12 - Dosage de l'IgA sérique chez 18 malades après une évolution moyenne de 27 mois.

• En cas d'atteinte rénale initiale.

. 5 malades sur 9 ont des taux d'IgA supérieurs à + 2 déviations standards par rapport à l'âge (Obs. 5, 8, 9, 20, 23) avec un recul de 8 mois 4 ans.
A noter que les taux les plus élevés ont été retrouvés avec 3 ans 1/2 et 4 ans de recul (Obs. 5 et 23) alors que ces deux malades avaient rechuté 4 fois pour le premier, et 3 fois pour le second en période initiale mais que la durée de la symptomatologie initiale était de 4 semaines pour les deux et qu'actuellement, aucun n'a ni hématurie, ni protéinurie. Aucun de ces deux malades n'a eu de nouvelle poussée de purpura depuis le mois qui a suivi le début du purpura. Seul le premier avait des signes digestifs sévères au départ.
Parmi les trois autres, il est intéressant de noter que le premier (Obs. 8), a été biopsié pour une hématurie récidivante, associée à une protéinurie à 6 mois de la quatrième poussée et qu'il a refait une rechute 2 mois après. Au départ, les signes digestifs étaient intenses. Il a eu une protéinurie minime jusqu'à 2 ans d'évolution et garde encore une hématurie microscopique à l'heure actuelle.
Les deux derniers (Obs. 9 et 20) sont à 8 mois et 3 ans d'évolution, leur symptomatologie initiale était très banale : hématurie microscopique sans signes digestifs pour le premier, avec des signes modérés pour le deuxième et une poussée pour le dernier alors que le premier a fait une nouvelle poussée de purpura au lever. Aucun des deux n'a de signes urinaires actuellement.

- Evolution du taux d'IgA en fonction du temps écoulé depuis la première poussée (FIGURES 13 et 14)

• En l'absence d'atteinte rénale.
Seuls 2 malades (Obs. 3 et 14) ont eu un deuxième dosage.

. Le premier (Obs. 3) a actuellement un taux moins élevé mais toujours anormal après 4 ans 1/2 d'évolution.

. Le deuxième a un taux normal après 1 an d'évolution.

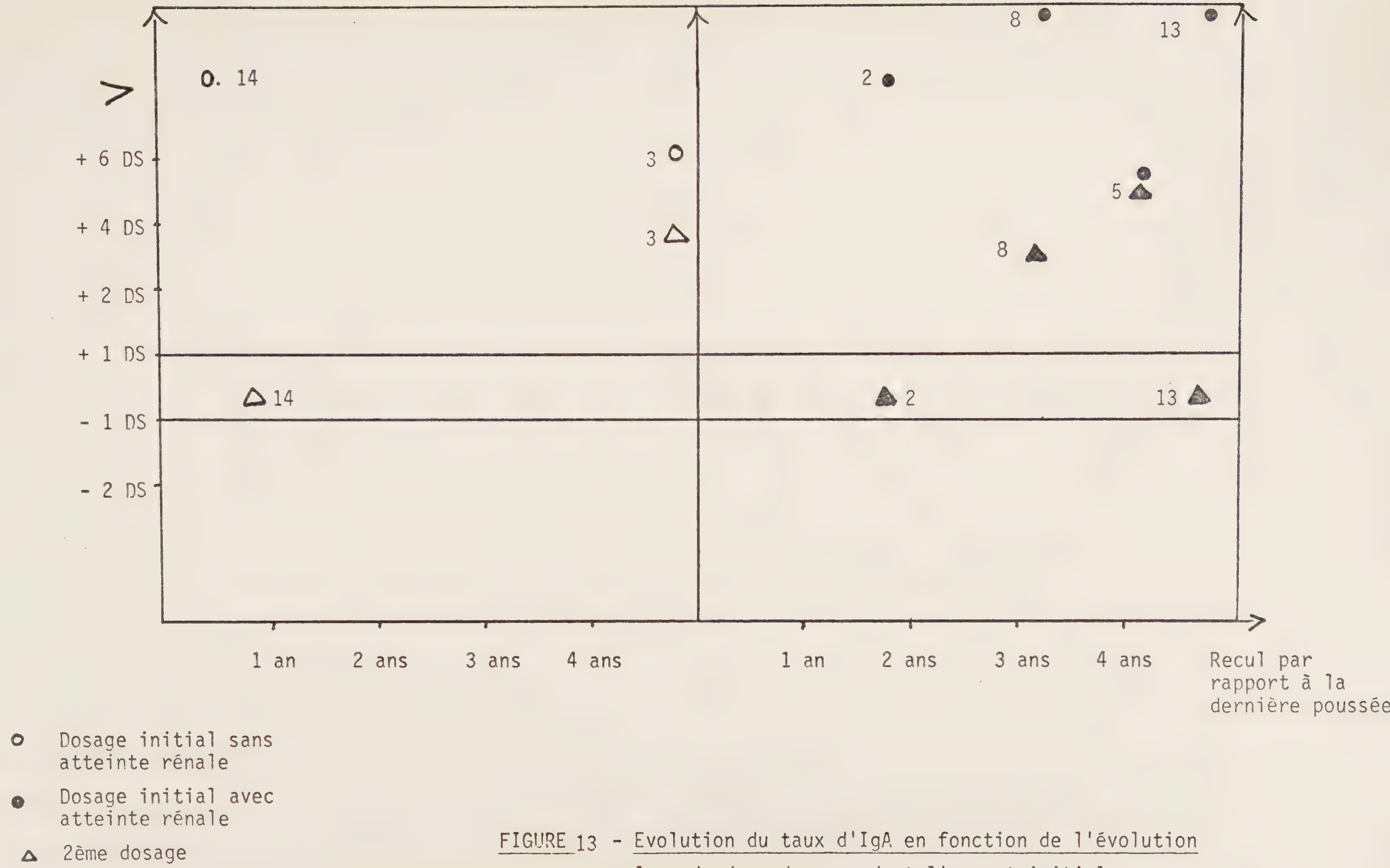


FIGURE 13 - Evolution du taux d'IgA en fonction de l'évolution lors de deux dosages dont l'un est initial

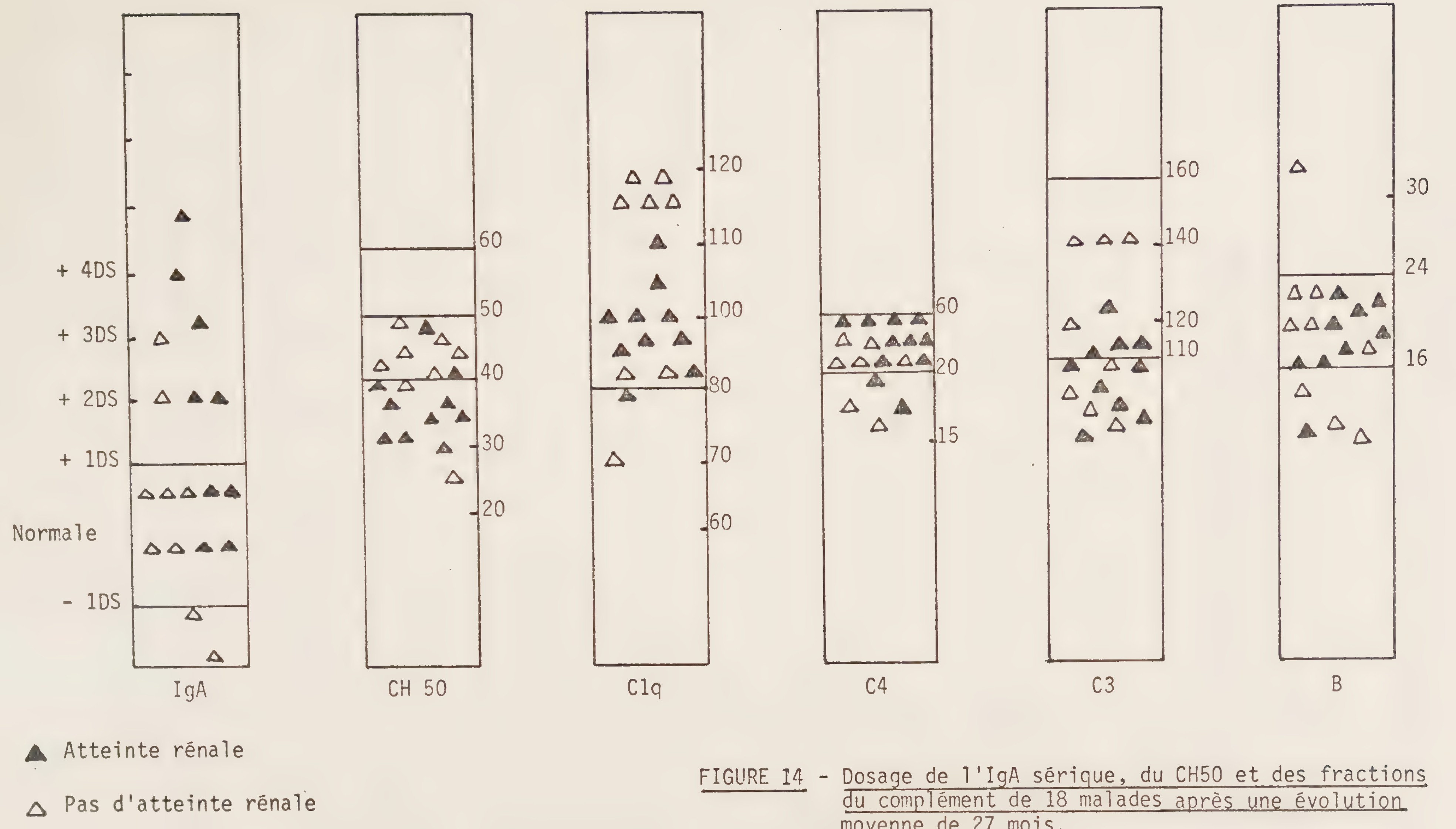


FIGURE 14 - Dosage de l'IgA sérique, du CH50 et des fractions du complément de 18 malades après une évolution moyenne de 27 mois.

- Avec atteinte rénale.

  4 malades ont eu deux dosages lors de l'évolution (Obs. 2, 5, 8 et 13).

  . 2 malades ont des taux normaux (Obs. 2 et 13) après 1 an 1/2 et 4 ans de recul.
  Pour le premier (Obs. 2), nous ferons des hypothèses sur le mécanisme de disparition des IgA dans le traitement.
  Le deuxième avait une symptomatologie initiale extra-rénale sévère avec 4 rechutes.

  . Un malade a un taux identique après 3 ans 1/2 d'évolution, alors que la symptomatologie initiale extra-rénale était sévère et qu'il avait 4 rechutes de purpura en moins d'un an. (Obs. 5)

  . Enfin, un malade (Obs. 8) a une nette diminution du taux d'IgA qui est passé de + 7 déviations standards à + 2 déviations. Il s'agit de celui qui avait été biopsié au cours d'une atteinte rénale avec hématurie récidivante et protéinurie.

- <u>Au total</u> :

- Il y a une élévation des IgA en période initiale, inconstante, qu'il y ait ou non atteinte rénale.
- Après une évolution supérieure à 8 mois, 7 malades sur 18 gardent un taux d'IgA élevé dont 2 sans atteinte rénale initiale mais avec des signes minimes d'atteinte rénale secondaire.
- La comparaison entre les taux d'IgA initiaux et ceux obtenus après un délai plus ou moins long d'évolution, montre que le taux actuel peut se normaliser, rester identique ou diminuer par rapport au taux initial. Nous n'avons pas noté d'augmentation d'IgA par rapport au début chez ces malades.
- Au début, il semble y avoir une corrélation entre IgA élevées, atteinte rénale et signes digestifs sévères, mais cette relation n'est pas retrouvée au cours de l'évolution (FIGURE 12 ...)

- Aucune relation ne semble exister entre une élévation des ASLO-ASK et l'augmentation de l'IgA.

b) Dans la littérature, l'élévation du taux d'IgA dans la néphropathie du purpura rhumatoïde est bien connue (57,56,107,23,98,59,96) ainsi que dans le purpura sans atteinte rénale. (56,98)

- A la période initale du purpura rhumatoïde.

  - Avec atteinte rénale :

    Le taux des IgA est souvent élevé (> + 2 DS), 13 fois sur 31 pour LEVY (57), 10 fois sur 11 chez TANAKA (96), 10 fois sur 20 chez TRYGSTADT (98), 10 fois sur 24 pour WHITWORTH (107)

  - Sans atteinte rénale :

    LEVINSKI (56) trouve des taux d'IgA élevés 3 fois sur 9 et TRYGSTADT (98) 4 fois sur 9.

- Lors de l'évolution, la normalisation de l'IgA est obtenue dans des délais variables.

  - En cas d'atteinte rénale :

    Elle peut être observée en 2 à 3 mois, loin de toute poussée (57) Par contre, plus d'un an après le début de la maladie chez des enfants qui gardent une néphropathie, le taux des IgA est le plus souvent normal : 12 fois sur 13 pour LEVY (57), 7 fois sur 7 pour TRYGSTADT (98) et chez 7 enfants en rémission pour WHITWORTH (107)

  - En l'absence d'atteinte rénale :

    Il y aurait un retour à la normale du taux d'IgA en quelques semaines d'après TANAKA (96) et WHITWORTH (107)

- Corrélations entre le taux d'IgA et les signes cliniques initiaux :

TRYGSTADT (98) et LEVY (57) n'ont trouvé aucune corrélation entre l'âge, le sexe, les manifestations cliniques et le taux d'IgA.

- Corrélations entre le taux d'IgA et les dépôts mésangiaux d'IgA :

LEVY a noté des taux normaux d'IgA chez deux malades ayant une néphropathie sans dépôts mésangiaux d'IgA à la période initiale.

c) Comparaison entre nos résultats et ceux de la littérature.

Nos résultats semblent concordants, en ce qui concerne les taux initiaux d'IgA mais nous sommes surpris de trouver des taux élevés plus d'un an après le début de la symptomatologie alors que les signes initiaux rénaux étaient modérés. (p 0,05)

La corrélation entre signes digestifs sévères et élévation du taux d'IgA ne semble pas se confirmer.

3) Dosages du complément.

a) Dans notre étude :

- Méthodes de dosage :

. CH 50 : (complément hémolytique à 50 %) - Technique de Meyer.

. Facteur B : (C3 pro activateur)- Technique de Mancini, par immuno-diffusion radiale.

. Facteur C3 et C4 : Néphélométrie Laser.

. Facteur C1q : immunodiffusion radiale selon Berthoux.

- Lors de la poussée initiale :

. CH 50 :
17 malades ont eu un dosage de CH 50 (Sauf Obs. 3, 4, 9, 10, 16 et 19) et tous les résultats sont normaux.

. Fractions du complément :

Seuls 5 malades (Obs. 2, 7, 8, 15 et 18) ont eu des dosages.

Tous les résultats sont normaux, excepté un C3 abaissé à 100 dans l'observation 8.

A noter que parmi ces malades, seulement deux n'avaient pas d'atteinte rénale (Obs. 7 et 15).

- A distance de la poussée initiale avec un recul moyen de 27 mois : (FIGURE 14)

  Comme pour le dosage d'IgA, 18 malades ont eu un dosage du CH 50 et des fractions du complément.

  . 10 malades sur 18 ont un CH 50 abaissé. (< à 40)

  . 10 malades ont un abaissement du C3. (< à 110)

  . 4 malades ont un facteur B abaissé. (< à 16)

  . La chute du C1q est notée chez 2 malades. (< à 80)

  . Le facteur C4 est abaissé chez 4 malades. (< à 20)

Ces perturbations du complément sont en faveur d'une activation à distance de la poussée initiale.

Deux malades (Obs. 1 et 6) ont une activation directe du complément car le C1q et le C4 sont très abaissés. Les deux ont un taux d'IgA normal, l'un n'a pas d'atteinte rénale (Obs. 1) et le recul est d'un an pour le premier et un peu plus pour le deuxième.

Cinq malades ont des signes d'activation de la voie alterne (Obs. 2, 7, 8, 14, 17) dont trois semblent certains (Obs. 7, 8 et 14), avec diminution franche du C3 et B. Seuls trois d'entre eux avaient une atteinte rénale initiale (Obs. 2, 8 et 17) et le taux d'IgA est normal chez trois malades (Obs. 2, 7 et 14).

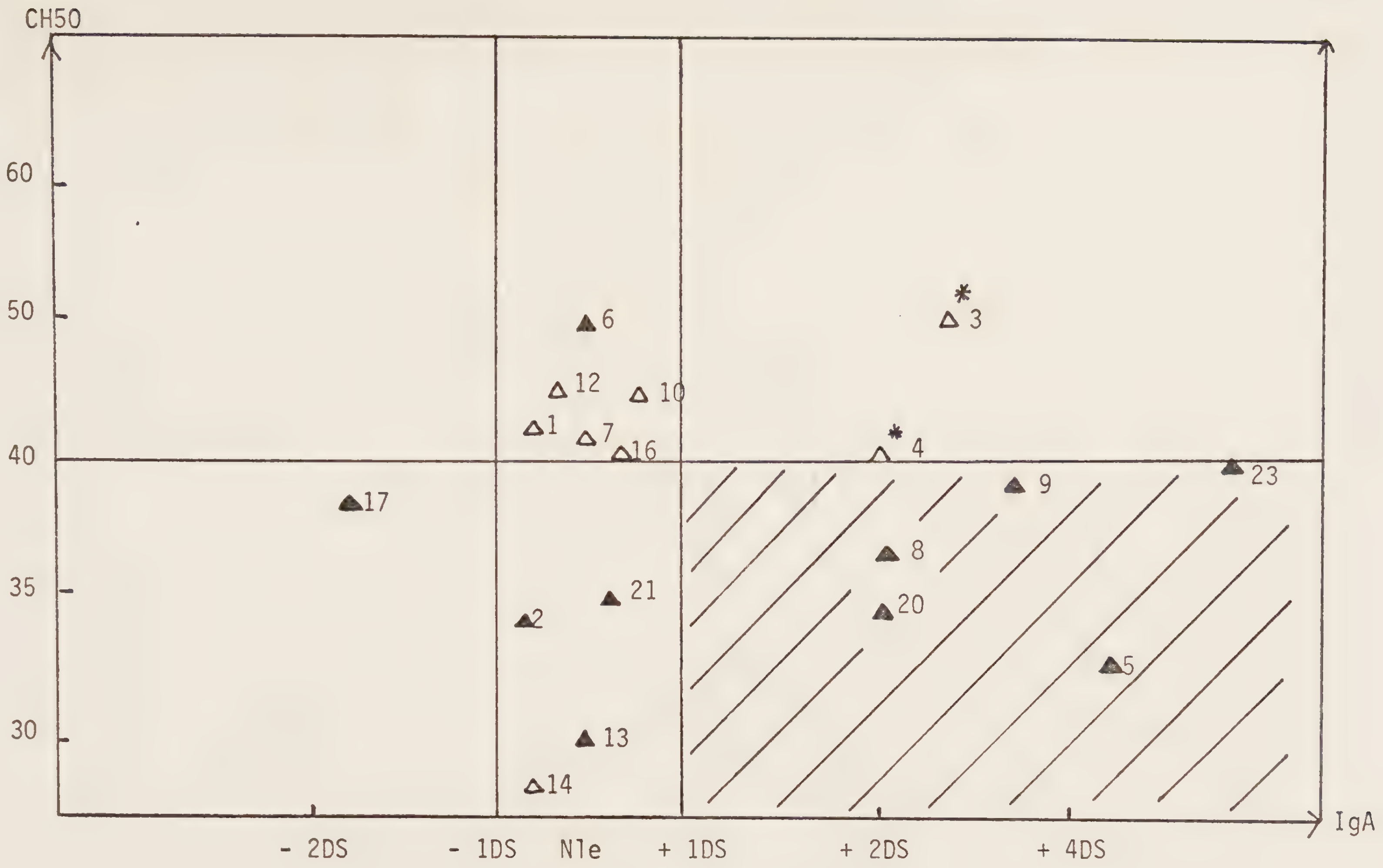
Six malades ont un abaissement du C3 sans diminution des autres facteurs (Obs. 3, 4, 5, 9, 20 et 23). Seuls les deux premiers n'avaient pas d'atteint rénale initiale alors qu'ils ont des signes mineurs de néphropathie actuellement.

Enfin, un malade (Obs. 13) a des fractions du complément normales avec une baisse du CH 50, ce qui peut faire émettre l'hypothèse d'un déficit en C2, qui sera à confirmer ou à infirmer.

A noter que deux malades sur 18 (Obs. 12 et 16) n'ont aucune atteinte ni du CH 50, ni des fractions du complément.

Nous avons essayé de corréler le CH50, le taux d'IgA et l'atteinte rénale (FIGURE 15).

Tous les malades ayant des IgA élevées ont des atteintes rénales soit anciennes (Obs. 5, 8, 9, 20, 23) soit récentes (Obs. 3 et 4).



* Atteinte rénale actuelle
Purpura simple au départ

FIGURE 15 - Corrélation entre le taux d'IgA sérique et le CH50 après une évolution moyenne de 2 ans 3 mois.

(Non significatif au test de SPEARMAN)

Seuls, 5 malades avec atteinte rénale initiale sur 10 ont une baisse de CH 50 avec augmentation de l'IgA pour 4 autres avec atteinte rénale initiale (Obs. 2, 13, 17, 21) et abaissement du CH 50 mais sans montée de l'IgA.

Seul, un malade sans atteinte rénale a un CH 50 abaissé (Obs.14) et un autre avec atteinte rénale, un CH 50 augmenté. (Obs. 6).

Le test de corrélation de rang de SPEARMAN n'a pas confirmé de corrélation entre la baisse du CH50 et l'augmentation de l'IgA. (non significatif)

La corrélation entre la diminution du C3 et l'augmentation de l'IgA nous montre que tous les malades ayant un C3 abaissé et une augmentation de l'IgA ont eu une atteinte rénale initiale (Obs. 5, 8, 9, 20 et 23) ou une atteinte rénale minime actuellement (Obs. 3 et 4). Nous trouvons exactement les mêmes malades avec IgA élevées et C3 abaissé qu'avec CH 50 abaissé (excepté pour l'Observation 3 et l'observation 4 qui ont un CH 50 normal. (FIGURE 16)

Le test de SPEARMAN confirme cette corrélation entre C3 abaissé et l'IgA augmentée. ($p < 0{,}05$)

b) <u>Dans la littérature</u> :

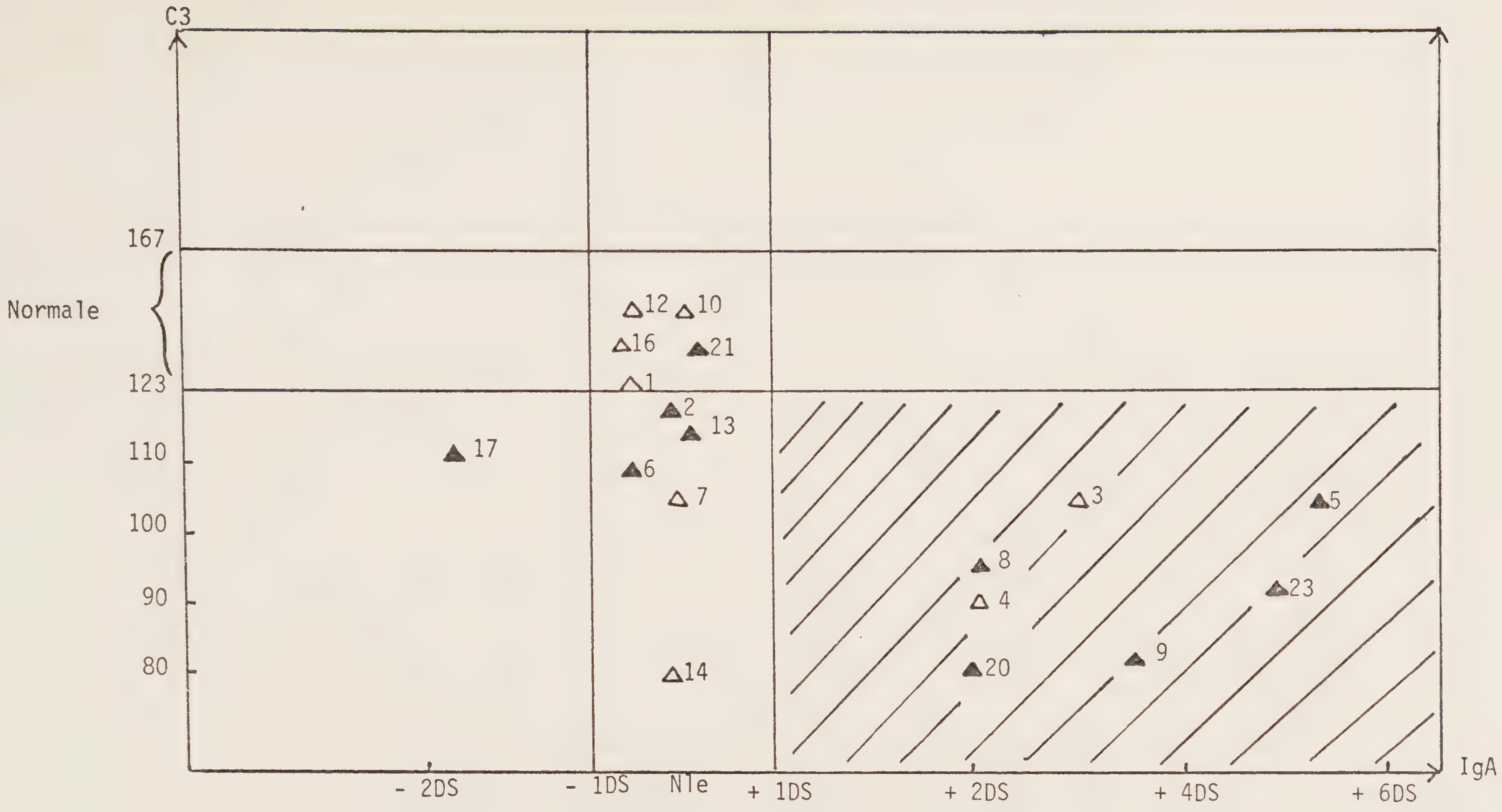
Peu d'anomalies du système du complément ont été rapportées jusqu'à présent.

La plupart des auteurs signalent des taux normaux de C3 (3, 40, 47, 63,72, 90, 98, 57). Un abaissement du C3 (98) a été exceptionnellement rapporté, de même pour le CH 50 (35).

GEIGER (35) a étudié le complément hémolytique total, le C3, C5, C6, C7, C8, C1q et le C3PA (C3 proactivateur) chez 7 malades atteints de purpura rhumatoïde et trouve des taux normaux ou élevés.

SUSSMAN (94) et GERLAND (36) ont rapporté chacun un cas de purpura rhumatoïde sans atteinte rénale associée, avec des taux d'IgA élevés et surtout un déficit en C2.

Pour LEVY (57), le C3 reste normal tout au long de l'évolution. A la phase initiale de la néphropathie rhumatoïde, il n'y a que peu de modifications.



△ Pas d'atteinte rénale initiale

▲ Atteinte rénale initale

FIGURE 16 - Corrélations entre la diminution du C3 et la montée de l'IgA au cours de 2 ans 3 mois de recul. ///

($p < 0,05$ - Test de SPEARMAN)

Quelques malades ont un abaissement transitoire d'une ou de plusieurs fractions du complément (1 à 3 mois). Seulement, la valeur moyenne du C3PA se situe significativement à la partie inférieure des taux normaux et s'est normalisée en moins de 2 mois chez 3 malades sur 4 suivis.

Après des années d'évolution, le même auteur a trouvé un abaissement significatif des taux de C4, C5 et C3PA par rapport au taux normal. Mais le C3 reste normal ainsi que le C1q.

c) Comparaison entre nos résultats et ceux de la littérature :

- A la période initiale, le CH50 et les fractions du complément sont normales dans les deux études.

- En ce qui concerne l'évolution, nous sommes surpris de trouver autant de baisses du CH50 et de diminution du C3. Il semble que les résultats de LEVY (57) confirment l'existence d'une variation des fractions du complément à distance de l'épisode initial, avec cependant C3 normal chez 18 malades donnés. Cet auteur n'a malheureusement jamais dosé le CH 50. A noter que les deux valeurs abaissées de C1q trouvées dans notre étude, se situent avec 1 an de recul et ne sont peut-être que l'expression d'une baisse initiale.

Enfin, si LEVY (57) donne des perturbations du complément lors de l'évolution, il ne les donne que pour les atteintes rénales. Notre étude ne permet pas de dire si cette atteinte perturbe ou non les valeurs du complément. Nos tests de corrélation ne sont pas significatifs, quand on teste l'augmentation de l'IgA dans la population avec atteinte rénale par rapport à la population sans atteinte rénale. Il en est de même pour la diminution du C3 et du CH50. Par contre, nous avons des corrélations significatives entre la baisse du C3 et la montée des IgA, et une augmentation significative de l'IgA par rapport à la normale pour l'âge de l'échantillon total, sans tenir compte de l'atteinte rénale.

4) Détection des complexes immuns circulants.

a) Dans notre étude, seulement un malade (Obs. 2) a bénéficié d'une recherche d'immuns complexes. Celle-ci s'est avérée positive (FIG 18) et nous en parlerons plus longuement dnas le traitement. A noter que la méthode employée est celle de la fixation du C1q marqué à l'iode 125 sur les complexes immuns précipité par le polyéthylène glycol.

b) La recherche de complexes immuns a été pratiquée par différents auteurs.
LEVY (57) n'en a trouvé aucune trace chez les 14 malades étudiés.
BORDER en trouve 3 fois sur 13 malades avec la fixation du Clq (15).
LEVINSKI (56) trouve des immuns complexes à IgA 7 fois sur 9, en l'absence d'atteinte rénale, et 6 fois sur 9 en cas d'atteinte rénale. Par ailleurs, il isole des complexes à IgG uniquement dans les atteintes rénales. Il ne trouve jamais d'immuns complexes par méthode Clq*

5) Recherche de cryoglobulines.

Elle est négative chez LEVY, et chez une de nos malades (Obs. 2).

6) Dosage des P.D.F. urinaires (produits de dégradation de la fibrine) :
Ceux-ci ont été pratiqués dans une glomérulonéphrite segmentaire et focale de notre étude (Obs. 2) et ont toujours été normaux.

LEVY (57) a cependant trouvé des P.D.F. élevés dans les urines et ce d'autant plus que les lésions glomérulaires étaient sévères. Pour certains auteurs, cette augmentation irait de pair avec les signes d'évolutivité de la néphropathie (102).

7) Antigène d'histocompatibilité.
Aucune fréquence particulière d'un antigène du groupe HLA n'a été retrouvée par LEVY (57)

B - Rôle pathogénique de l'IgA

1) Rappel.

- L'IgA est une immunoglobuline présente à la fois dans le sérum et les secrétions. Il en existe deux sous-classes, l'IgA1 et l'IgA2, différentes par certains motifs antigéniques et par le mode d'union des chaînes lourdes aux chaînes légères. L'IgA est de plus, particulière par sa tendance à apparaître sous forme plus ou moins polymérisée, le degré de polymérisation variant du monomère (7s)au pentamère (17b).
Chez l'homme, les formes communément retrouvées sont le monomère

dans le sérum et le dimère dans les secrétions. La polymérisation aurait lieu dans les plasmocytes et serait un évènement contrôlé. Les unités du polymère présentent les mêmes chaînes χ ou λ et les mêmes allotypes chez un hétérozygote. Les unités du polymère sont unies les unes aux autres par des ponts disulfures mais la polymérisation se fait par simple réduction et alkylation. Une chaîne particulière, dite chaîne J, paraît être associée aux polymères. Dans les liquides de secrétion, l'IgA est sous forme de dimère, les deux unités étant associées par une glycoprotéine, appelée pièce secrétoire. Le composé est synthétysé par les cellules épithéliales (respiratoires et digestives) et s'associe aux dimères d'IgA lors du passage à travers le revêtement épithélial (57). L'IgA joue un rôle essentiel dans l'immunité, les muqueuses intervenant comme "première ligne de défense de l'organisme".

- L'IgA n'a pas la propriété d'activer le complément par voie classique (FIGURE 17).
La voie classique passe par C1q, C4, C2, C3.
La voie alterne court-circuite les premiers facteurs C1q, C4, C2 et reprend une voie commune au niveau de C3. Elle fait intervenir cinq composants propres : Facteurs B et D, Properdine, B1H, C3bINA.
D'autres immunoglobulines activent le complément par voie alterne : IgG1 et IgG2 chez le cobaye. Les IgA et les CI[illegible] activent le complément par voie alterne ainsi que certaines endotoxines de bactéries Gram négatif.

- Le déroulement de la réaction complémentaire entraîne l'apparition de toute une série d'activités biologiques qui jouent un rôle fondamental dans nombre de phénomènes inflammatoires, à point de départ immunologique (réaction antigène-anticorps), ou non immunologique (réaction aux endotoxines des bactéries Gram négatif, anaphylatoxie, libération d'histamine, opsonisation, chimiotactisme, immunoadhérence...)

2) <u>Arguments cliniques et immunologiques témoignant de l'intervention de l'IgA</u> :

a) <u>L'augmentation de l'IgA sérique dans le purpura rhumatoïde avec ou sans atteinte rénale.</u> (23, 54, 98)

La persistance d'un taux élevé d'IgA à distance de la poussée

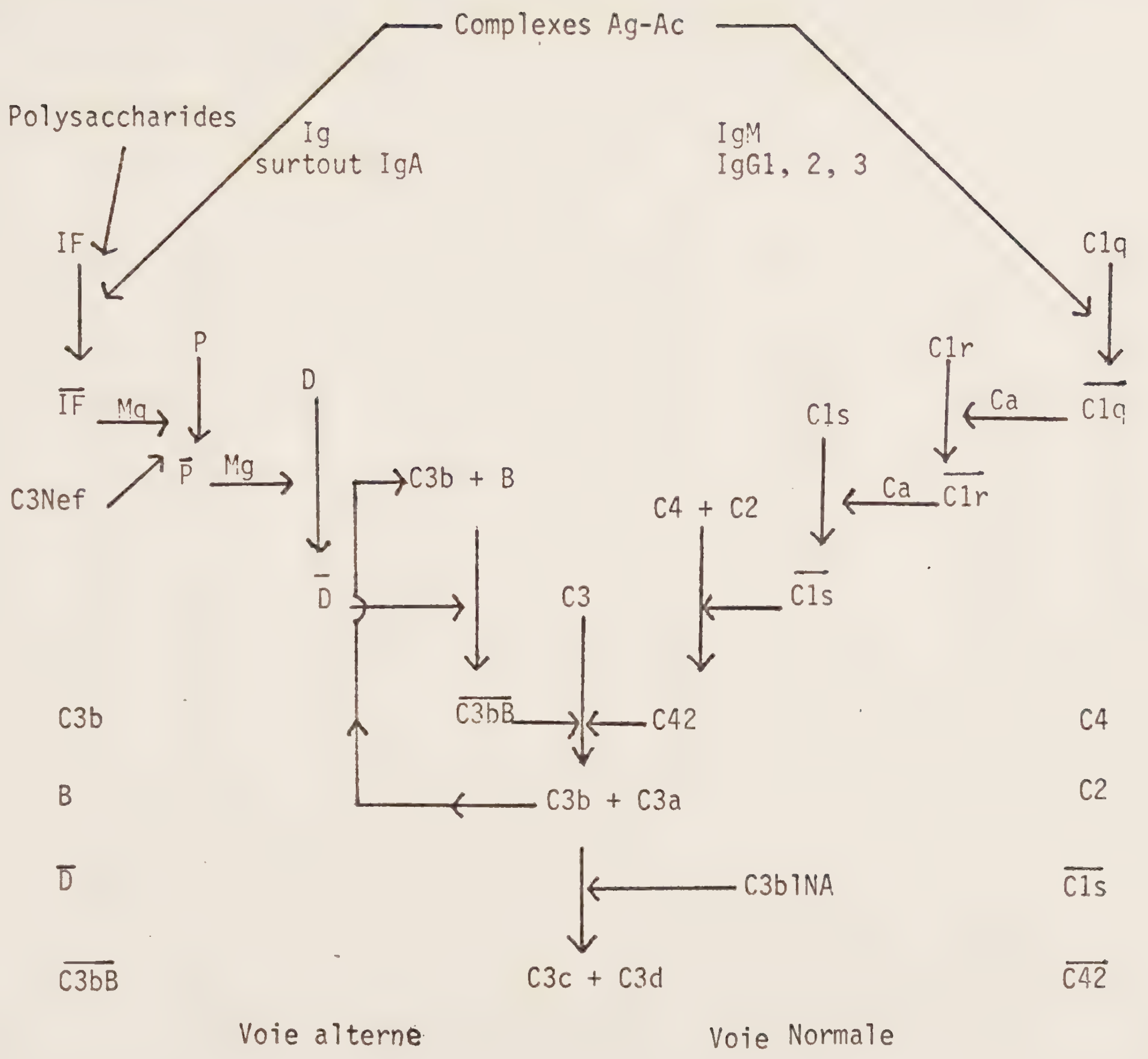


FIGURE 17 Voies d'activation du complément.

est troublante dans notre étude. (FIGURE 15)
Il existe également une élévation des taux d'IgA salivaire quand l'IgA est élevée (107).

b) Les dépôts d'IgA au niveau du mésangium rénal (FIGURE 4).

- L'atteinte mésangiale du glomérule par dépôt d'IgA est caractéristique de ce que l'on appelle "néphropathie à IgA" depuis l'avènement de l'immunofluorescence.

- L'IgA est répartie de façon diffuse au niveau de tous les glomérules alors que l'atteinte histologique peut être segmentaire et focale.

- Les dépôts d'IgA mésangiaux sont souvent associés à un taux d'IgA sérique élevé, de façon significative. (23, 54, 98).

c) L'IgA au niveau du revêtement cutané.

Nous n'avons fait aucune biopsie de peau dans notre étude. L'IgA a été recherchée en immunofluorescence par plusieurs auteurs (57, 61, 38, 99,). Certains ne l'ont pas mise en évidence (57, 61) alors que d'autres l'ont retrouvée aussi bien en peau saine qu'en zone purpurique. L'atteinte rénale n'affecte en rien la présence ou l'absence de dépôts d'IgA au niveau du derme. Là encore, les dépôts d'IgA s'accompagnent de taux d'IgA sériques élevés.

d) L'IgA au niveau du tube digestif n'a pas été étudiée, à notre connaissance, dans le purpura rhumatoïde.

e) Les modifications des fractions du complément.

- Au niveau de la peau aussi bien qu'au niveau des glomérules, l'immunofluorescence a permis de révéler la présence de C3 et parfois de fibrinogène mais jamais de C1q ou de C4.
Ceci laisse à penser que le complément est activé par voie alterne (Fig17)et ce, d'autant plus que les dépôts de Properdine ont été retrouvés au niveau des glomérules des patients atteints de cette néphropathie à IgA (28)

Comme l'IgA active la voie alterne du complément, il n'y a qu'un pas à franchir, qui suggère fortement une activation du complément par les IgA.(41) sériques ou in-situ.

- Dans le plasma, l'IgA est élevée sans qu'il y ait atteinte du CH 50 ou des fractions du complément initialement.

- La perturbation des fractions du complément après une période d'évolution assez longue a été illustrée par notre étude.
Pour LEVY (57), elle est associée à un C3 normal alors que le C3 pro-activateur est abaissé. Cet auteur pense aussi qu'il y a normalisation rapide de l'IgA malgré ces variations des fractions du complément suggérant l'activation de la voie alterne.

Pour notre part, les perturbations des fractions du complément qu'il y ait ou non atteinte rénale, se traduisent souvent par un abaissement de C3 (FIGURE 14). Nous ne sommes pas en contradiction avec LEVY (57) et pensons qu'il existe une activité de scission du C3 in-vitro par voie alterne. La substance provoquant cette activation n'a pas encore été identifiée, mais celà pourrait être l'IgA.
La baisse du CH 50 ne fait que traduire l'activation du complément, mais peut à l'occasion révéler un déficit isolé et partiel en C2
En ce qui concerne l'interprêtation des perturbations du complément, deux hypothèses peuvent s'envisager :

• Au stade initial, la baisse des facteurs est masquée par un hyperanabolisme alors qu'en période de rémission, cette hyperactivité diminue et révèle la baisse des fractions par activation alterne.

• Un taux abaissé des fractions peut également démasquer une synthèse défaillante en période de "dépression immunitaire".

Quoiqu'il en soit, seul le dosage des catabolites du C3 pourrait apporter la réponse.

f) <u>La rechute d'une néphropathie après transplantation</u> (4, 87, 8).

Plusieurs cas ont été décrits. Un enfant (cas rapporté par BALIAH (4) transplanté quelques semaines après le début d'un purpura rhumatoïde, a fait deux jours après une récidive de toutes

les manifestations de la maladie et une biopsie rénale, effectuée 14 mois après, a montré la présence de croissants épithéliaux et de dépôts mésangiaux d'IgA.
Une fillette de 5 ans, rapportée par SAKAI (87), transplantée 8 mois après le début, a présenté deux mois après la transplantation, un syndrome néphrotique et des lésions sur le rein greffé identiques à celles du rein propre.

3) Nature de l'IgA impliquée dans le processus immunologique.

L'identification de l'IgA devrait permettre d'expliquer les dépôts au niveau de mésangium rénal et de la peau.
Différentes hypothèses peuvent se discuter :

a) IgA normale sous forme de monomère.

En fait, la méthode de dosage de l'IgA sérique ou mésangiale se fait avec un immun sérum anti-IgA monomère. Les modifications allostériques induites par une polymérisation ou un changement de composition (IgA anormale) pourraient empêcher la reconnaissance du site antigène par le site anti-corps, par changement de conformation du site récepteur.

b) IgA secrétoire (dimère).
L'utilisation d'un sérum anti-pièce secrétoire n'a pas permis jusqu'à présent de mettre en évidence d'IgA secrétoire au niveau des dépôts.

c) IgA sous forme de complexe antigène-anticorps, c'est-à-dire d'immuns complexes.

C'est l'hypothèse qui semble admise actuellement (61, 57, 107, 56). Elle repose sur différents arguments.

• Analogie entre la glomérulonéphrite du purpura et les lésions expérimentales induites par les immuns complexes insolubles.
- De nombreux travaux expérimentaux ont permis de décrire l'aspect des glomérulonéphrites provoquées par les C.I.
GABBIANI (32) pour ne citer que lui, a provoqué la formation de complexes antigène-anticorps insolubles chez des lapins

hyperimmunisés contre la ferritine, en leur injectant ensuite en intra-artériel, cette substance (au niveau de l'aorte ou des artères rénales). Il a constaté qu'au bout de quelques heures, les dépôts de C.I. au niveau du rein provoquaient un afflux massif de polyneutros, de plaquettes et de fibrinogène. La plupart des complexes étaient rapidement phagocytés par des polyneutros et le restant était éliminé par des cellules mésangiales et endothéliales qui s'hypertrophiaient. Ultérieurement, l'auteur a constaté des atteintes prolifératives focales du mésangium ainsi que des endroits de nécrose contenant une substance analogue à du matériel de membrane basale. En dehors de ces remaniements du mésangium, il a aussi remarqué des croissants et des synéchies.
Cette atteinte mésangiale glomérulaire et focale est semblable à celle qui est décrite dans la néphropathie du purpura.

- Dépôts d'immunoglobulines et de complément.

Nous avons suffisamment évoqué les dépôts d'IgA et de C3, et l'activation du complément par voie alterne pour ne pas avoir à y revenir.

- La détection des C.I. circulants.

Nous avons déjà traité de ce problème précédemment. Il semble bien que cette détection soit en grande partie conditionnée par les technique.
En effet, il suffit de rappeler que l'IgA ne fixe pas le C1q pour évoquer deux alternatives :

- soit l'IgA est anti-corps et fixe un antigène issu d'une infection ORL ou digestive, alors le fait de ne pas trouver d'IgA par la méthode de fixation du C1q marqué n'est pas fiable. Ceci expliquerait pourquoi certains auteurs n'en ont pas trouvé. Un bon argument en faveur de cette hypothèse est la détection spécifique d'immuns complexes à IgA par LEVINSKI (56).
Cet auteur mesure la réaction d'inhibition de l'agrégation des IgA aux particules de Latex par un sérum de lapin anti-IgA humaine, en l'occurence de l'IgM.

Cette IgM est spécifique de l'IgA et ne peut agglutiner les particules de latex recouvertes d'IgG ou d'IgM humaines. Il trouve des C.I. aussi bien chez les malades avec atteinte rénale que chez les autres. Une augmentation significative de ces complexes peut se produire avec un taux d'IgA sériques normal.

- Soit l'IgA est antigène, mais on n'a jamais mis en évidence d'anti-corps anti-IgA et dans ce cas là, il y aurait détection des C.I. par la méthode du Clq.

Dans notre étude, nous avons trouvé des C.I. modérément élevés (Obs. 2) avec la méthode de détection du Clq marqué à l'iode 125.

• La mise en évidence de l'antigène :

Cette condition n'a pas encore été résolue jusqu'à maintenant. Tout au long de cette étude et dans bien d'autres (57, 63, 92), les corrélations entre la survenue d'un purpura et une infection ORL n'ont pas permis de conclure en impliquant un agent infectieux (ou plusieurs) dans la genèse de cette maladie. Certains virus ont été recherchés sans résultats (hépatite...). Avec les nouvelles techniques, il sera peut-être possible de le faire dans un avenir assez proche.

• Rechute de la glomérulonéphrite après transplantation.

Cette proposition a été illustrée par différentes observations (4, 57, 106, 87)

A noter qu'inversement, quant il n'y a pas rechute, on ne retrouve pas de dépôts d'IgA dans le mésangium (57).

En dehors de l'identification de l'antigène (ou des), toutes les conditions sont réunies pour conclure à une glomérulonéphrite à immuns complexes.

4) Les dépôts d'IgA.

Le phénomène d'Arthus et de la maladie sérique (Von PIQUET) ont trouvé une explication grâce à la découverte des immuns complexes. Mais la présence d'immuns complexes en elle-même est un phénomène normal.

Elle a été démontrée aussi bien pour les complexes à IgG que pour les complexes à IgA (18). Normalement, les immuns complexes sont éliminés par le système réticulo-endothélial et seule leur présence en excès ou une défaillance du système réticulo-endothélial à épurer les C.I. peut expliquer les dépôts.

• L'hypothèse d'une production excessive de C.I. à IgA est tentante dans la mesure où les IgA sériques sont très augmentées. Dans ce cas, les possibilités d'épuration du système réticulo-endothélial seraient diminuées, ce qui provoquerait une chute de la clairance des C.I. au niveau du glomérule et leurs dépôts mésangiaux. Ces dépôts seraient essentiellement mésangiaux et non extra-capillaires du fait de la taille de ces complexes qui sont petits (56).
La petite taille et l'excès de C.I. expliqueraient également l'aspect de vascularité cutanée ou plus précisément des dépôts d'IgA au niveau de la peau. Ceci est d'autant plus plausible que les dépôts se font en peau saine et en zone de purpura. Il est tentant d'aller encore plus loin et de supposer que les rechutes de purpura au lever sont dûes à la circulation de ces complexes et leur blocage dans les capillaires cutanés.

• La deuxième hypothèse serait une diminution des capacités de phagocytose du système réticulo-endothélial et notamment du mésangium rénal.

Quel que soit le mécanisme de dépôts des C.I. ou de l'IgA ou de l'IgA agrégé, il reste à trouver une explication aux lésions provoquées au niveau du glomérule que ce soient les croissants ou les synéchies ou même les nécroses. Là encore, plusieurs possibilités s'offrent à nous en sachant que l'IgA ne se fixe pas sur la membrane basale et qu'elle n'a pas d'action directe sur la membrane basale. Inversement, si elle se fixait sur la membrane basale, son action pathogène serait évidente. Les constatations anatomiques montrent que le schéma de Dixon (100) applicable aux glomérulo-néphrites post-streptococciques, ne l'est pas avec les IgA.

• Soit l'IgA est normale et dans ce cas, seule, son accumulation en excès pourrait expliquer l'activation de la voie alterne et de ce fait, son action pathogène. (Par les convertases du complément).

Pour LEVINSKI(56), il existe non seulement des complexes à IgA circulants, mais également des complexes à IgG et ce, uniquement en cas d'atteinte rénale. Cet auteur pense que l'accumulation des C.I. à IgA empêche l'épuration des complexes à IgG néphrotoxiques (93, 109). Si cette hypothèse s'avérait exacte, celà s'expliquerait par l'absence du C1q !

• Soit l'IgA est anormale, ce qui la rendrait antigénique mais aucune preuve n'a été fournie à l'heure actuelle. Dans ce cas, on pourrait imaginer des complexes IgG-IgA provoquant les lésions glomérulaires observées.

Le problème n'est donc pas résolu et ce d'autant plus si on ajoute la possibilité évoquée par certains, de synthèse d'IgA par le mésangium

5) Cause de l'augmentation des IgA.

- La théorie classique est celle d'une stimulation antigénique au niveau du tube digestif ou des voies respiratoires. EIDELMAN (27) a montré qu'il existait une hyperlymphocytose au niveau de la muqueuse digestive quand les IgA sériques sont élevées. Ceci expliquerait la symptomatologie digestive (vascularités).

- Actuellement, il est plus tentant grâce aux techniques de séparation des sous-populations des lymphocytes B et T de chercher une hyperproduction des cellules souches.
Ceci a été réalisé pour des malades ayant une maladie de Berger qui, nous le verrons, présentent une similitude troublante au niveau de la néphropathie (23, 57, 98).

6) La persistance de taux élevés d'IgA.

- NOMOTO (71) a étudié la réponse aux mitogènes des lymphocytes de malades atteints d'une néphropathie à IgA.
Il a constaté une nette augmentation de la sous-population productrice d'IgA des lymphocytes B, par rapport aux témoins.

- SAKAI (87) a poursuivi la démonstration en montrant que chez les malades atteints de néphropathie à IgA, il y avait une nette diminution des lymphocytes T suppresseurs spécifiques des IgA. Ceci expliquerait la montée des cellules productrices d'IgA, puis des IgA circulantes.

Nous n'avons pas connaissance de telles études au niveau des lymphocytes des sujets atteints d'un purpura rhumatoïde.

Cette voie nous semble d'autant plus intéressante que des études systématiques des groupes d' antigènes, d'histocompatibilité dans la maladie de Berger, ont montré une fréquence particulièrement élevée pour HLA-B12 et HLA-B35 (80, 86).
TOLKOFF (97) a découvert une néphropathie à IgA chez un patient ayant le même HLA qu'un autre sujet (HLA-B 35) qui était lui, en insuffisance rénale terminale, à l'occasion d'une biopsie faite avant greffe.

En ce qui concerne le purpura rhumatoïde, cette corrélation n'a pas encore été retrouvée (57).

C - Autres néphropathies à dépôts d'IgA mésangiales élevées.

1) La maladie de BERGER (11, 10, 12, 13)

- Cette maladie caractérisée par une néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA fait le plus souvent suite à une infection ORL et se traduit par des hématuries récidivantes.

- L'atteinte rénale est strictement identique à celle du purpura rhumatoïde (110)

• Des études comparatives ont été faites sur le plan clinique et immunohistologique sans mettre en évidence de différence, exceptés le purpura, les arthralgies, les douleurs abdominales (92).

• WEISS (106) a décrit la survenue secondaire d'une néphropathie à IgA sans manifestations extra-rénales, à la suite d'une greffe pour insuffisance rénale terminale d'un malade atteint d'un purpura rhumatoïde.

- L'élévation des IgA et la localisation cutanée de l'IgA (107, 92) sont comparables dans les deux maladies.

En fait, tout laisse à penser que ces deux maladies n'ent font qu'une seule, dont l'expression extra-rénale serait présente dans l'une et absente dans l'autre.

2) Glomérulonéphrite à IgA associée à une cirrhose (57, 111).

3) Syndrome de WEGENER (57)

4) Lupus érythémateux disséminé (57)

D - Néphropathie du purpura rhumatoïde de l'adulte.

Celle-ci a les mêmes caractéristiques du point de vue clinique et immunologique que celle de l'enfant (8, 25, 30).

CONCLUSIONS :

La néphropathie à IgA est une entité qui se retrouve dans plusieurs affections en dehors du purpura rhumatoïde.
La nature immunologique du purpura rhumatoïde ne fait plus aucun doute.
Notre étude a montré comme d'autres, qu'il existait des anomalies des fractions du complément plus marquées après des années d'évolution. Elle suggère cependant que l'augmentation des IgA n'est pas toujours transitoire.

Nous avons retrouvé une augmentation significative des IgA à long terme ($p < 0,05$), de même nous avons trouvé des anomalies au niveau du complément, suggérant une activation par voie alterne à distance du stade initial et notamment du C3 ($p < 0,05$). Par contre, nous n'avons pas noté de corrélation entre l'augmentation des IgA et l'existence ou non d'une atteinte rénale antérieure, ni entre la diminution du C3 et l'existence ou non d'une atteinte rénale antérieure. Cependant, la corrélation entre IgA élevées et diminution du C3 est significative.

L'hypothèse suivante, à savoir que l'augmentation de l'IgA puisse être un phénomène d'accompagnement d'une autre anomalie protéique, n'est pas à rejeter. Quoiqu'il en soit, les perturbations du système immunitaire persistent en l'absence de signes cliniques, des années après la première poussée et imposent non seulement une recherche étiologique, mais surtout une surveillance accrue des malades aussi bien sur le plan clinique qu'immunologique avec tout ce que celà implique.

LE TRAITEMENT HABITUEL DU PURPURA RHUMATOIDE

VII - LE TRAITEMENT HABITUEL DU PURPURA RHUMATOIDE

1) Les moyens

a) Le repos au lit :

Cette mesure est indispensable en raison de l'influence de l'orthostatisme sur le purpura.
En effet, en décubitus strict, le purpura disparait en l'espace de quelques jours.
La récidive du purpura au lever n'est pas rare et a souvent obligé les malades à garder un décubitus prolongé.
Le repos est d'autant plus justifié que l'atteinte rénale semble influencée par la répétition des poussées cutanées (57).

b) Le traitement anti-infectieux.

Il comprend deux parties :

- cure des foyers infectieux dès l'épisode initial (2, 61, 78)
- Antibiothérapie adaptée au germe responsable de cette infection

La prophylaxie streptococcique par la pénicilline ne parait pas justifiée.

c) Un régime alimentaire d'exclusion.

Il ne trouve son indication que dans les cas très rares où un allergène alimentaire est suspecté.

d) Les anti-inflammatoires :

Ce sont essentiellement les corticoïdes. Ceux-ci exercent une action favorable sur les signes généraux, les arthralgies et les signes abdominaux comme l'a montré ALLEN (2) dans une étude assez ancienne.

e) La désensibilisation spécifique :

Elle peut s'envisager lorsqu'un allergène en particulier microbien, est mis en cause par des réactions d'hypersensibilité retardée (61)

f) Les immunosuppresseurs :

Ils sont utilisés du fait de la nature immunologique de la maladie.

Les deux produits les plus utilisés sont l'Azathioprine et le cyclophosphamide.
Les immunosuppresseurs sont utilisés soit isolément, soit en association avec des corticoïdes (61, 57, 43, 30, 63).

g) L'héparine.

Son utilisation est basée sur l'hypothèse d'une CIVD (coagulation intra-vasculaire disséminée) localisée au rein (101).

h) L'hémodialyse et la greffe rénale, en cas d'insuffisance rénale (57, 63)

2) Dans notre étude :

- Tous les malades ont été mis au repos. Les rechutes au lever n'étaient pas rares (TABLEAU XI et XII)

- L'antibiothérapie a été utilisée pour certains d'entre eux (Obs. 1, 7, 9, 14, 18, 20 et 21)

  L'emploi de ces antibiotiques a été justifié soit à l'entrée du malade par l'existence d'une infection ORL, soit à court terme par une augmentation des ASLO.

- Les corticoïdes ont essentiellement trouvé leur place chez des malades ayant une symptomatologie abdominale sévère (Obs. 5 et 13).

- Aucun malade n'a été mis aux immunosuppresseurs. Par contre, une de nos malades a bénéficié d'une nouvelle technique de traitement que nous traiterons à part.

3) Les résultats.

- Le purpura simple réagit bien au décubitus.

  Le seul traitement qu'il faille envisager en plus, c'est un anti-inflammatoire en cas de symptomatologie abdominale sévère. L'action des corticoïdes a bien été étudiée par ALLEN (2) qui a montré son intérêt en cas de douleurs abdominales intenses associées à un mélaena. Cet auteur a également mis l'accent sur l'intérêt des anti-inflammatoires en cas d'arthralgies et d'oedèmes. Mais les corticoïdes n'ont aucune action sur la rechute du purpura ou sur la survenue d'une atteinte rénale (2, 7, 85, 92, 95, 78)

- L'atteinte rénale est traitée habituellement par le repos associé à une thérapeutique immuno-suppressive et (ou) des corticoïdes.
  Ni les immuno-suppresseurs, ni les corticoïdes, ni l'association des deux produits n'ont donné des résultats significatifs sur l'évolution de la néphropathie. (22, 57, 63)
  LEVY (57) a analysé les résultats thérapeutiques dans une étude rétrospective de 100 néphropathies du purpura rhumatoïde. Il a utilisé des corticoïdes seuls en période initiale en raison de douleurs abdominales intenses. Pour le traitement de fond, certains malades ont eu un traitement immunosuppresseur associé ou non à des corticoïdes, 8 patients ont été mis à l'association héparine-immunosuppresseurs. Il n'a pas pu mettre en évidence de relation significative entre le groupe de malades traités et le groupe témoin ($p > 0,10$). Il a cependant noté plus d'évolutions favorables et moins d'insuffisances rénales dans le groupe traité, ayant plus de 50 % de glomérules atteints par rapport au groupe non traité.
  Ces constatations se sont étayées par l'amélioration des aspects anatomiques des glomérules au cours de biopsies itératives.

  MEADOW (63) a également essayé de démontrer l'influence bénéfique du traitement sur l'évolution de la néphropathie. Il a divisé ses 88 malades en 5 groupes au niveau de la thérapeutique appliquée pendant 12 semaines.

  1er groupe : Pas de corticoïdes ni immunosuppresseurs.

  2ème groupe : Corticoïdes seuls.

  3ème groupe : Immunosuppresseurs seuls.

  4ème groupe : Immunosuppresseurs + corticoïdes

  Il n'a pas non plus pu confirmer l'influence du traitement sur l'évolution.

  Quant à l'hémodyalyse, elle trouve son intérêt dans l'insuffisance rénale terminale et n'est qu'un pis aller, car la greffe rénale se discute de plus en plus. En effet, la rechute d'une néphropathie

à IgA sur rein greffé est maintenant bien connue.

Tous ces résultats laissent à penser qu'aucune thérapeutique n'arrive à enrayer de façon certaine l'évolutivité de la néphropathie ou la survenue d'une atteinte rénale. C'est pourquoi nous n'avons pas parlé de l'influence du traitement dans l'évolution du purpura d'une part, et que d'autre part, nous sommes tout naturellement amené à envisager d'autres moyens thérapeutiques.

TRAITEMENT D'UNE NEPHROPATHIE DU PURPURA RHUMATOIDE

PAR ECHANGES PLASMATIQUES INTENSIFS

VIII - TRAITEMENT D'UNE NEPHROPATHIE DU PURPURA RHUMATOIDE PAR ECHANGES PLASMATIQUES INTENSIFS.

1) Histoire clinique de la malade.

Début Septembre 1978, Sandrine A., âgée de 7 ans 1/2, présente des douleurs abdominales intenses, associées à des vomissements. L'intensité des signes et leur survenue brûtale conduisent à la faire hospitaliser dans un service de Chirurgie. Dans un premier temps, les chirurgiens éliminent une urgence chirurgicale et la gardent en observation.
Au bout de 8 jours, devant l'apparition d'arthralgies des chevilles et de taches purpuriques au niveau des membres inférieurs, le diagnostic de purpura rhumatoïde est posé et l'enfant est transférée dans un service de médecine.
Elle est mise au repos et des examens sont pratiqués afin de dépister une atteinte rénale.
Fin Septembre, elle quitte l'hôpital pour continuer sa convalescence sous surveillance médicale. A l'occasion de nouveaux examens d'urines, une albuminurie et une hématurie sont mises en évidence.

Devant l'apparition de signes rénaux et la persistance des taches purpuriques, l'enfant est adressée dans notre service pour un bilan rénal complet.

Début Octobre, à l'entrée, Sandrine est en bon état général et apyrétique. L'examen clinique confirme la persistance de signes cutanés avec un purpura essentiellement localisé au niveau des membres inférieurs, associé à de petits oedèmes des mains. Il n'y a ni arthralgies, ni aucun signe digestif.

Les examens complémentaires confirment l'atteinte rénale :

. Protéinurie à 1,50 g/24 H
. Hématurie : 72 000 globules rouges/minute.
. Protides : 68 g/l
. Urée normale.

La numération-formule sanguine est normale ainsi que le bilan de coagulation.

Par contre, les IgA sont à 3,4 g/l (+ 5, 5 déviations standards par rapport à l'âge) et les fractions du complément sont normales. La recherche d'immuns complexes par fixation de C1q marqué, se révèle modérément positive.(40 %) celle de cryoglobulines est négative

Au 8 ème jour d'hospitalisation, il persiste des ecchymoses ainsi que des lésions maculeuses au niveau des fesses. La protéinurie persiste aux environs de 2 g/24 h ainsi que l'hématurie (70 000 globules rouges/minute).

Au 10 ème jour, soit au bout d'un mois d'évolution, de nouveaux éléments purpuriques sont notés sur les membres inférieurs alors que l'enfant n'a pas été verticalisée.
La surveillance des urines montre l'apparition d'un syndrome néphrotique avec une protidémie sub-normale à 57 g/l. La protéinurie se situe entre 3,5 et 4 g/24 H, l'hématurie persiste à 70 000 GR/mn. Par ailleurs, le cholestérol est à 2,10 g/l et l'électrophorèse des protides montre un syndrome inflammatoire aspécifique. Il n'y a pas de signes d'insuffisance rénale. La tension artérielle est normale.

Devant l'apparition d'un syndrome néphrotique avec hématurie lors d'une rechute du purpura, l'indication d'une ponction-biopsie rénale est posée à 45 jours d'évolution (Pr. RIFLE).
Les résultats confirment une atteinte segmentaire et focale avec 30 % de croissants (Stade III de l'ISKDC).
L'immunofluorescence montre des dépôts d'IgA au niveau du mésangium et de la paroi de quelques anses capillaires de tous les glomérules.

Au total, il s'agissait donc d'un purpura rhumatoïde avec une néphropathie à IgA se traduisant cliniquement par un syndrome néphrotique avec protéinurie non sélective.

2) Indications de la plasmaphérèse.

Elle a été posée par l'équipe néphrologique (Pr. RIFLE et Coll.).
Elle se base d'une part sur des données immunopathologiques de la néphropathie à IgA et d'autre part sur les principaux paramètres immunologiques obtenus au cours de plasmaphérèse réalisée dans d'autres

situations pathologiques graves (81, 82, 83, 84).
De nombreux auteurs (62, 51, 105, 9, 42) ont montré que les échanges plasmatiques provoquaient une diminution des immunoglobulines, notamment de l'IgA, une baisse des fractions du complément qui jouent sûrement un rôle dans la pathogénie des dépôts, du fait de leur activatic par voie alterne et une disparition des immuns complexes.

Le but de la plasmaphérèse est déliminer les dépôts d'IgA au niveau du mésangium, afin de stopper l'évolutivité de l'atteinte rénale. Or, si l'IgA est directement impliquée dans la genèse des dépôts, il suffirait de ramener le taux d'IgA sériques à une valeur normale. Cette hypothèse n'élimine pas pour autant d'autres possibilités, notamment celle qui suppose que l'augmentation de l'IgA n'est qu'un épiphénomène, concomitant à un autre processus immunologique . Tout porte à croire actuellement que l'IgA se dépose au niveau du mésangium sous forme d'immuns complexes. Elle serait couplée à un antigène dont la nature reste à déterminer. Dans ce cas, la diminution de l'IgA empêcherait la formation d'immuns complexes. Or dans notre observation, nous avons trouvé des C.I.

3) Méthodes et matériel

. Les plasmaphérèses ont été réalisées grâce à un appareil 'Haemonetics 30 Cell Separator", par un shunt artério-veineux radial.

. Le volume d'échange plasmatique était de 150 % du volume plasmatique théorique, soit 800 à 900 ml par séance.

. Chaque séance durait environ 2 à 3 H.

. La solution de remplacement a été de l'albumine à 17,5 % avec du sérum physiologique (sauf dans un cas où la solution de remplacement était du plasma frais congelé).

4) Résultats (FIGURE 18)

a) A l'issue des séances de plasmaphérèse :

- 10 séances ont été réalisées en l'espace de 3 semaines, selon le schéma suivant :
  . 1 ère semaine, 4 séances, à raison d'une par jour.
  . 2 ème semaine , 3 séances, espacées de 48 heures chacune
  . 3 ème semaine, idem.

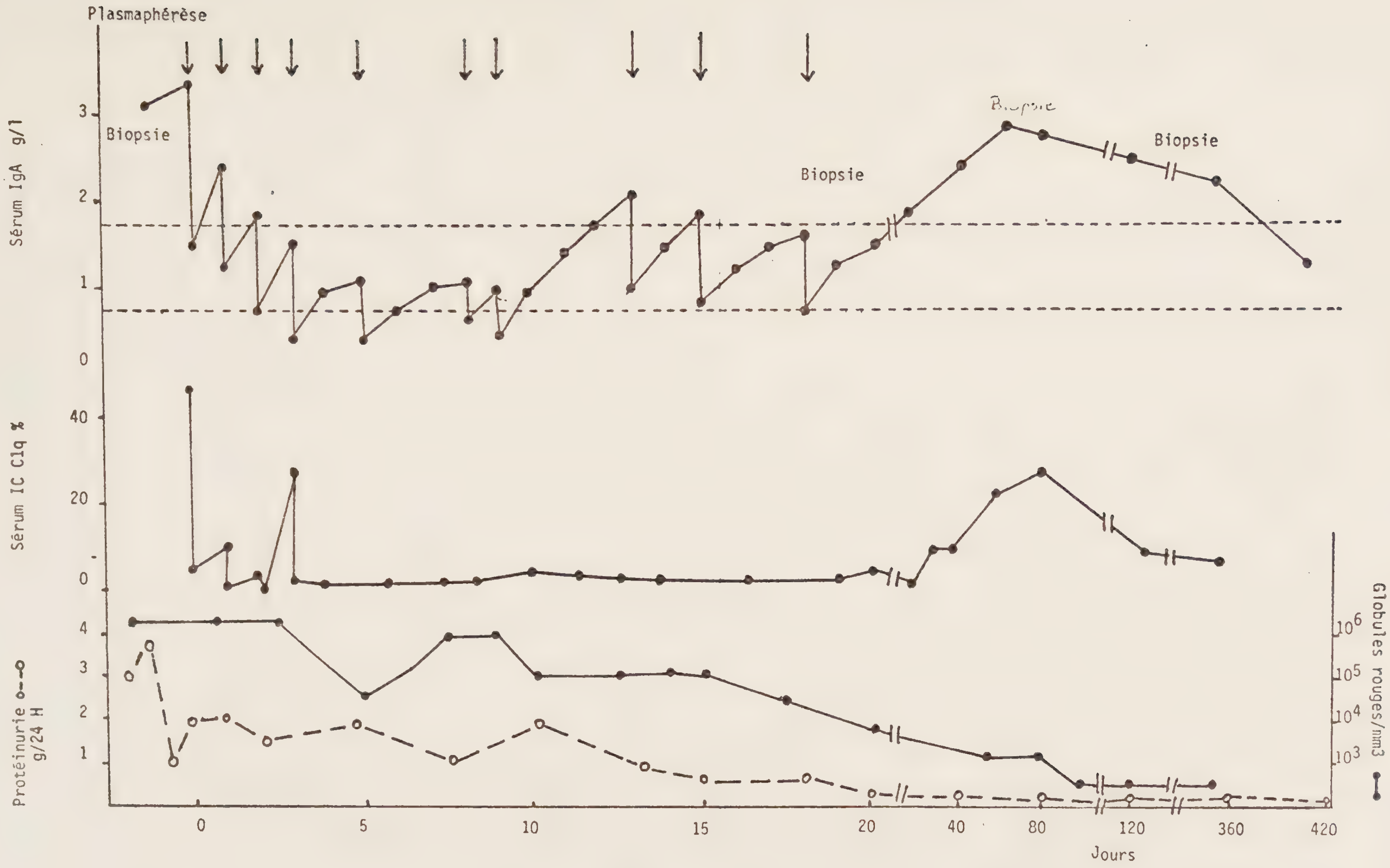


Figure 18 - Evolution de différents paramètres au cours d'un traitement par plasmapharèses (Obs. 2)

- Les dosages immunologiques, (IgA, immuns complexes, fractions du complément) ont été pratiqués avant et après chaque échange plasmatique.
  Ils ont montré d'une part l'efficacité des plasmaphérèses puisque l'IgA a chuté en dessous des valeurs normales au bout de 4 séances, que les immuns complexes avaient disparu et qu'il y avait une diminution importante de la protéinurie ($<$2 g / 24 H) et de l'hématurie (50 000/mn). D'autre part, s'il y avait chute de tous les paramètres immunologiques, y compris les fractions du complément à l'issue de chaque séance, lors des nouveaux dosages effectués avant la plasmaphérèse suivante, le taux d'IgA remontait ainsi que le taux des immuns complexes. (mais seulement lors des quatre premiers échanges pour ce dernier.).

- A l'issue des 10 séances de plasmaphérèse, il n'y avait aucun stigmate de rechute du purpura, la protéinurie était entre 0,50 et 0,80 g/24 H alors que l'hématurie était variable et son importance (jusqu'à 10^5 GR/min) devait être en rapport avec le traitement anti-coagulant instauré pour conserver le shunt. L'IgA sérique était inférieure à 2 g/l alors que les immuns complexes avaient disparu et que les fractions du complément étaient normales.
  Une biopsie rénale faite à la fin des séances de plasmaphérèses a montré la disparition des signes de glomérulopathie segmentaire et focale, ainsi que la quasi disparition des dépôts d'IgA en immunofluorescence.

b) A un mois de la fin des plasmaphérèses :

Cliniquement, quelques taches purpuriques étaient réapparues lors du lever, mais il n'y avait aucun signe de syndrome néphrotique. La protéinurie est inférieure à 0,50 g/l et l'hématurie minime.
Par contre, l'IgA sérique a réaugmenté à 3 g/l alors que les fractions du complément sont normales et qu'il y a une remontée du taux des immuns complexes (30 %)

Devant la possibilité de nouveaux dépôts d'IgA mésangiaux, une 3 ème biopsie est pratiquée. Celle-ci montre en microscopie optique des lésions de glomérulopathie segmentaire et focale, associées à des remaniements tubulo-interstitiels chroniques assez marqués mais il n'y a plus aucun dépôt d'IgA en immunofluorescence.
Comme il n'y a aucun dépôt d'IgA mésangiale, de nouvelles plasmaphérèses sont réfutées.

c) Durant les mois suivants :

Le taux d'IgA et d'immuns complexes restent anormaux alors que cliniquement, il n'y a aucune rechute de purpura et que la protéinurie se trouve entre 0,20 et 0,40 g/24 H et l'hématurie à 5000 GR/MN. (au 6e mois)

Une nouvelle biopsie est pratiquée et montre des lésions de glomérulopathie segmentaire et focale cicatricielle et des remaniements glomérulaires et tubulo-intersitiels importants. Seuls de petits dépôts d'IgA sont visibles au niveau du floculus de 3 glomérules sur 32 glomérules.

d) A un an d'évolution :

Aucune rechute clinique n'est à noter. La protéinurie est à 0,16 g/24 H, et l'hématurie est nulle. Le taux d'IgA est normal, le CH 50 abaissé et le C3 sub-normal.

5) Discussion :

- L'atteinte rénale de Sandrine est classée dans le stade III de l'I.S.K.D.C. Si cliniquement cette atteinte paraissait sévère, du point de vue rénal, son pronostic l'était beaucoup moins. En effet, seuls les syndromes néphrotiques avec insuffisance rénale sont de très mauvais pronostic en général (57, 63). En ce qui concerne le pourcentage de croissants, cette forme n'est pas non plus forcément de mauvais pronostic.
  Cependant, cette atteinte rénale fait partie des formes intermédiaires dont l'évolution est imprévisible de façon certaine. Toutes les possibilités lui sont ouvertes.

- L'intérêt des plasmaphérèses est d'avoir fait disparaître les dépôts d'IgA. Cette disparition a été notée dans un cas par Mc. KENZIE (62) chez un malade plasmaphérésé et mis aux immunosuppresseurs.

- La remontée secondaire des différents paramètres montre que le processus immunologique n'est pas complètement arrêté mais le recul d'un an nous est précieux pour montrer qu'il y a normalisation de tous les paramètres. Ceci n'est pas le cas des autres malades que nous avons étudiés dans ce travail.

Au total :

L'intérêt de la plasmaphérèse dans cette observation est de faire disparaître les dépôts mésangiaux d'IgA et les immuns complexes, ainsi que de normaliser le taux d'IgA. Même si l'augementation des IgA n'est qu'un épi-phénomène d'une augmentation d'autres facteurs, le résultat reste acquis puisque la néphropathie est passée d'un stade évolutif à un stade cicatriciel en 6 mois.

Il est donc d'autant plus important de pratiquer des bilans immunologiques répétés qui, avec les données de la biopsie rénale, permettront de poser les indications de la plasmaphérèse.

Il sera intéressant de confirmer dans les études ultérieures, que l'existence d'un taux d'IgA élevé s'accompagne d'une atteinte rénale qu'il y ait ou non des signes cliniques rénaux. Nous rappelons que VERNIER (103) avait trouvé des signes histologiques lors d'une biopsie effectuée chez deux malades n'ayant pas de signe d'atteinte rénale.

Par ailleurs, la nature des immuns complexes reste à déterminer et si les immuns complexes à IgG s'avéraient être spécifiques de l'atteinte rénale, celà faciliterait les indications thérapeutiques.

Enfin, il faudra à l'avenir, rechercher une cause génétique à l'augmentation des IgA ainsi que les facteurs déclenchants.

CONCLUSIONS

UNIVERSITE DE DIJON

THESE SOUTENUE PAR M. ISRAEL Jackie

CONCLUSIONS

23 observations de purpura rhumatoïde hospitalisés à l'HOPITAL D'ENFANTS du C.H.U. de DIJON entre 1975 et 1979 servent de base à cette étude centrée sur l'atteinte rénale et sur les problèmes thérapeutiques qu'elle pose .

L'étude de ces 23 dossiers ne permet de découvrir aucune singularité clinique par rapport aux descriptions classiques de cette maladie. Une atteinte rénale : hématurie, protéinurie, syndrome néphrotique (2 cas) a été mise en évidence dans 12 cas (53 %).

Une biopsie rénale effectuée dans 3 cas (2 syndromes néphrotiques, une hématurie macroscopique récidivante) a montré des lésions classiques de glomérulopathie segmentaire et focale avec dans un cas des croissants épithéliaux atteignant 30 % des glomérules.

Dans les 2 cas examinés en immunofluorescence, il existe des dépots mésangiaux diffus d'IgA dans tous les glomérules.

Une infection ORL a précédé l'apparition du purpura dans 5 cas. Des bilans viraux ont été pratiqués dans 11 cas et ont toujours été négatifs. Le taux de l'IgA sérique a été dosé en période aiguë dans 8 cas, il était élevé dans 5 cas ce qui est en accord avec les rares études publiées à ce jour dans la littérature.

Nous n'avons trouvé aucune anomalie du système complémentaire mais cette étude n'a été réalisée que dans 6 cas.

Une étude des données de la littérature confirme que les traitements corticoïdes et (ou) immunosuppresseurs sont probablement sans effet sur l'évolution du purpura rhumatoïde et n'entraînent pas la disparition de l'IgA mésangiale.

C'est pourquoi, à la lumière des données immunologiques récentes, il nous a semblé intéressant de traiter 1 cas de néphropathie sévère (groupe III de l'ISKDC) par échanges plasmatiques intensifs. 10 échanges ont été réalisés en 3 semaines de manière à maintenir le taux d'IgA en dessous des limites de la normale. Nous avons constaté une amélioration rapide des symptômes cliniques et biologiques, et, surtout la disparition de l'IgA mésangiale dès la fin des plasmaphérèses. Ce résultat reste acquis avec un an de recul. Un tel résultat encourageant mérite d'être confirmé par des études complémentaires. Il représente peut-être une approche pathogénique logique du traitement des formes sévères de la néphropathie du purpura rhumatoïde.

Le Président de la Thèse :

VU et permis d'imprimer

Dijon, le 24.12.79

Le Doyen,

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALISON F., STORA, CASTAING N.
Manifestations atypiques du syndrome de Schönlein Henoch ou purpura rhumatoïde.
In Journées Parisiennes de Pédiatrie (PARIS : Flammarion 1978, P. 131).

2 - ALLEN D. M., DIAMOND L. K., HOWELL D. A.
Anaphylactoïd purpura in children (Schönlein Henoch Syndrome) Review with a follow up of the renal complications.
Amer J. Dis. Child.
1960, 99, 833.

3 - AYOUB E. et HOYER J.
Anaphylactoïd purpura : streptococcal antibody titers and B 1 C globulin levels
J. Pediat. 1969, 75, 193.

4 - BALIAH T., KIM K. H., ANTHONE S., ANTHONE R., MONTES M. et ANDRES G.A.
Recurrence of Schönlein-Henoch purpura (HSP) glomerulonephritis in transplanted kidneys
Transplantation 1974, 18, 343.

5 - BARDARE M. , GABOARDI F., et BARBIANO DI BELGIOSO G.
Die glomérulonephritis bei Schönlein Henoch syndrome in Kindesalter.
Helv. Paediat. Acta 1975, 30, 297.

6 - BARIETY J., DRUET Ph.
Resultats de l'immuno-histochimie de 589 biopsies rénales (transplantés exclus)
Ann. Med. Int. 1971, 1, 63.

7 - BARIETY J., LAGRUE G., SAFAR M., HESSE J. Cl. et MILLIEZ P.
Le syndrome néphrotique des "Purpuras rhumatoïdes"
Sem. Hop. PARIS 1964, 40, 1409.

8 - BAR-ON et ROSENMANN E.
Schönlein Henoch Syndrome in adults.
A clinical and histological study of renal involvement.
ISRAEL J. Med. Sci. 1972, 8, 1702.

9 - BECKER J.G., D'APICE J.F.A., WALKER R.G., and KINCAID-SMITH P.
Plasmapherisis in the treatment of glomerulonephritis.
Med. J. Aust. 1977, 2, 693.

10 - BERGER J., NEVEN T., MOREL MAROGER L. et ANTOINE B.
Applications de l'immunofluorescence en néphrologie.
Localisation des immunoglobulines et du fibrinogène dans les lésions glomérulaires.
In Actualités Néphrologiques de l'Hôpital NECKER.
(PARIS : FLAMMARION, 1967) P. 161.

11 - BERGER J.
IgA glomerular deposits in renal disease.
Transplant. Proc. 1969, 1, 939.

12 - BERGER J., YANEVA H., HINGLAIS N.
Les glomérulonéphrites focales.
In Actualités néphrologiques de l'Hôpital NECKER.
(PARIS : FLAMMARION, 1969) P. 141.

13 - BERGER J., NOEL L.H. et YANEVA H.
Les dépôts de complément dans le rein.
In Actualités néphrologiques de l'Hôpital NECKER.
(PARIS : FLAMMARION, 1974) P. 87.

14 - BERGSTRAND A., BERGSTRAND C.G., BUCHT H.
Kidney lesions associated with anaphylactoïd purpura in children.
Acta Paediat. (UPPSALA) 1960, 49, 57.

15 - BORDER W.A.
Immune complex detection in glomerular diseases.
Nephron, 1979, 24, 105.

16 - BOUISSOU H., DUPONT H.G., REGNIER.C.
L'atteinte rénale au cours du syndrome de Schönlein Henoch.
Arch. Franç. Pédiat. 1959, 16, 890.

17 - BOUISSOU H., DUPONT H.G., REGNIER C.,
Les lésions rénales du syndrome de Schönlein Henoch chez l'enfant.
(Etude histologique par ponction-biopsie du rein).
Ann. Anath. Path. 1960, 5, 258.

18 - BROSTOFF J., CARINI C., WRAITH T.G., PAGANELLI R., LEVINSKI R.J.
Oral challenge with food protein in normal and atopic subjects.
Effect of sodium, cromoglycate in antigen absorption and the
production of IgG, IgA and antigen specific IgE immune complexes.
The mast cell : its role in health and disease
LONDON ; PITMAN MEDICAL (in Press.)

19 - BURDAR W.R., MENERHELLO J.
Cité par GUERRA.
A. U. (15)

20 - BYRN J. R.
Unusual manifestations of Henoch-Schönlein syndrome.
Am. J. Dis. Child. 1976, 130, 1335.

21 - CHALOPIN J.M., RIFLE G., LEVEQUE M., BESANCENOT J.F., JUSTRABO E.
Successfull treatment of Henoch_Schönlein glomerulonephritis by
plasma exchanges.
Soumis à Ann. Intern. Med.

22 - COUNAHAN R., WINTERBORN M.H., WHITE R.H.R., HEATON J.M., MEADOW S.R.,
BLUETT N.H., SWETSCHIN H., CAMERON J.S., CHANTLERC. C.
Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children.
Brit. Med. J. 1977, 2, 11.

23 - CORDONNIER D., VIALTEL P., CHENAIS F., GROSLAMBERT P., BOUAGNET M.C.
Augmentation du taux des IgA sériques dans les glomérulonéphrites
avec dépôts d'IgA dans le mésangium (G N M IgA).
Nouv. Presse Med. 1974, 3, 2264.

24 - DAVIS E.
Schönlein-Henoch syndrome of vascular purpura.
BLOOD. 1948, 3, 129.

25 - DEBRAY J., KRULIK M., GIORGI H.
Le purpura rhumatoïde (Syndrome de Schönlein-Henoch) de l'adulte.
A propos de 22 observations.
Sem. Hôp. Paris. 1971, 47, 1805.

26 - DERHAM R.J., ROGERSON M.M.,
The Schönlein-Henoch syndrome with particular reference to renal sequelae.
Arch. Dis. Child. 1956, 31, 364.

27 - EIDELMAN S., DAVIS S.D., LAGUNOFF D., RUBIN C.E.
The relationship between intestinal plasmacells and serum immunoglobulin A (IgA)
Man. J. Clin. Invest. 1966, 45, 1003.

28 - EVANS D.J., WILLIAMS D.G., PETERS D.K., SISSONS J.G.P., BOULTON-JONES J.M., OGG C.S., CAMERON J.S., HOFFBRAND B.I.
Glomerular deposition of properdin in Schönlein-Henoch syndrome and idiopathic focal nephritis.
Brit. Med. J. 1973, 3, 226.

29 - FARADJI A., OBERLING F. , MAYER G., MAYER S.
La plasmaphérèse thérapeutique. Orientations actuelles. Techniques et indications.
J. Med. STRASBOURG. 1977, 12, 81.

30 - FILLASTRE J.P., MOREL MAROGER L., DUCROISET B., RICHET G.
Atteinte rénale du purpura rhumatoïde chez l'adulte. Etude de 20 biopsies rénales. Intérêt de l'examen glomérulaire en immunofluorescence.
Presse. Med. 1970. 78, 2375.

31 - FRANK E.
Die essentielle thrombopénie.
Berl. Klin. WChnschr. 1915, 52, 454.

32 - GABBIANI G., BADONNEL M.C., VASSALI P.
Experimental focal glomerular lesions elicited by insoluble immune complexes. Ultrastructural and immunofluorescent studies.
Lab. Invest. 1975, 1, 33.

33 - GAIRDNER D.
The Schönlein Henoch Syndrome (Anaphylactoïd purpura)
Quart. J. Med. 1948, 17, 95.

34 - GAUDELUS J., GRUSON S., REINERT Ph.
Purpura rhumatoïde de l'enfant.
E.M.C. - Ped. P. 671.

35 - GEIGER M., GOOD R.A., DAY N. K.
A study of complement components C3, C5, C6, C7, C8, C9 in chronic membranoproliferative glomerulonephritis idiopathic syndrome and anaphylactoïd purpura.
Z. Kinderheilk. 1975, 119, 269.

36 - GERLAND E. W., CLARKSON J.E.
Selective deficiency of the second component of complement in a patient with anaphylactoïd purpura.
Immunol. 1975, 4, 269.

37 - GERMUTH F.G., RODRIGUEZ E.
Focal mesangiopathic glomerulonephritis : prevalence and pathogenesis
Kidney Int. 1975, 7, 216.

38 - GIANGIACOMO J., TSAI C.C.
Dermal and glomerular depostion of IgA in anaphylactoïd purpura.
Am. J. Dis. Child. 1977, 131, 1981.

39 - GLANZMAN E.
Die Konzeption der anaphylaktoïden purpura.
Jahrb. p. Kinderh. 1920, 91, 391.

40 - GOLDBLOOM R. DRUMMOND K.
Anaphylactoïd purpura with massive gastrointestinal hemorrhage and glomerulonephritis. An unusual case treated with azathioprine. successfully.
Am. J. Dis. Child. 1968, 116, 97.

41 - GOTZE O., MULLER EBERHARD H.J.
The C3 activator system : an alternate pathway of complement activation.
J. Exp. Med. 1971, 134, 90.

42 - GUTENBERGER J., TRYGSTADT C.W., STIEHM E.R., OPITZ J.M.
Familial thrombocytopenia elevated serum IgA levels and renal disease.
Am. J. Med. 1970, 49, 729.

43 - HABIB R., LEVY M.
Les néphropathies du purpura rhumatoïde chez l'enfant.
Arch. Franç. Ped. 1972, 29, 305.

44 - HEBERDEN W., cited by ROOK A. : WILLIAM HEBERDEN'S cases of anaphylactoïd purpura.
Arch. Dis. Child. 1958, 33, 271.

45 - HENOCH E.
Uber eine eigenthümliche form von purpura
Berl. Klin. Wchnschr. 1874, 11, 641.

46 - HENOCH E.
Forlesungen über Kinderkrankheiten.
Ed. 10. Berlin, A. Hirschwald, 1899, 839.

47 - HURLEY R.M., DRUMMOND K.N.,
Anaphylactoïd purpura nephritis in children : clinicopathological correlations.
J. Pediat. 1972, 81, 904.

48 - ISRAEL L., MATHE G., BERNARD J.
Purpura capillaire provoqué chez le cobaye par un immun sérum de lapin anti-endothélial de cobaye.
Sang 1955, 26, 603.

49 - ISRAEL L, MATHE G., BERNARD J.
Effets des injections dans le derme du cobaye.
1) de sérum de lapin anti-endothélium de cobaye.
2) de sérum de malades atteints de purpura rhumatoïde et glomérulo-néphrite.
Sang 1955, 26, 606.

50 - ISRAEL L., MATHE G., BERNARD J.
Sur le syndrome de Schönlein-Henoch
1) Reproduction expérimentale par un immun serum.
2) Test décelant le pouvoir capillaro-toxique de l'immun sérum et du sérum du malade.
Rev. Franç. études Clin. Biol. 1956, 1, 57.

51 - KELLER A.J., URBANIAK S.J.
Intensive plasma exchange on the cell separator : effects on immunoglobulins and complement components.
Brit. Med. J. Haematol. 1978, 38, 531.

52 - KOBAYASHI O., WADA H., KIFANE S.
Needle renal biopsy of the nephritis of anpphylactoId purpura.
Acta. Med. Biol. 1959, 7, 51.

53 - KOBAYASHI O., WADA H., KANASAWA M., KANIYAMA T.
The anaphylactoïd purpura nephritis in childhood.
Acta. Med. Biol. 1965, 13, 181.

54 - LAGRUE G., HIRBEC G., FOURNEL M.; INTRATOR L.
Glomérulonéphrite mésangiale à dépôts d'IgA : étude des immunoglobulines sériques.
J. Urol. Néphrol. 1974, 80, 385.

55 - LELONG M., DEROUBAIX P.
Le purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch.
Etude de 36 observations
Lille Med. 1968, 13, 307.

56 - LEVINSKI R.J., BARRET T.M.
IgA immune complexes in Henoch-Schönlein purpura.
Lancet. 1979, , 1000.

57 - LEVY M., BROYER M., ARSAN A., LEVY-BENTOLILA D, HABIB R.
Glomérulonéphrites du purpura rhumatoïde chez l'enfant. Histoire naturelle et étude immuno-pathologique.
In Actualités Néphrologiques de l'Hôpital NECKER.
(PARIS : FLAMMARION, 1976), P. 174.

58 - LEWITT I.M., BURBANK B.
Glomerulonephritis as a complication of the Schönlein-Henoch syndrome
New Eng. J. Med. 1953, 248, 530.

59 - LOWANCE D.C., MULLINS J.D., Mc PHAUL J.J.
Immunoglobulin A (IgA) associated glomerulonephritis.
Kidney Int. 1973, 3, 397.

60 - MANCINI G., CARBONARA A.O., HENEMANS J.F.
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immuno-diffusion.
Immunochem. 1965, 2, 235.

61 - MARCHAL A., BOST M., DIETERLEN H., ROSSIGNOL A.M., GOUT J.P., BEAUDOING A.
Syndrome de Schönlein-Henoch de l'enfant. Aspects cliniques et évolutifs à propos de 100 malades.
Ann. Pédiat. 1974, 21, 379.

62 - Mc KENZIE P.E., TAYLOR A.E., WOODROFFE A.J., SEYMOUR A.E., CHAN Y.L. CLARKSON A.R.
Plasmapherisis in glomerulonephritis.
Clin. Nephrol. 1979, 12, 97.

63 - MEADOW S.R., GLASGOW E.F., WITHE R.H.R., MONCRIEFF M.W., CAMERON J.S.
OGG. G.S.
SchönleiN-Henoch nephritis.
Quart. J. Med. 1972, 163, 241.

64 - MEADOW S.R.
The prognosis of Henoch Schönlein nephritis.
Clin. Nephrol. 1978, 9, 87.

65 - MILLER G.W.
Solubilization of IgA immune precipitates by complement.
J. Immunol. 1976, 117, 1374.

66 - MONIS G. de, DESMARCHELIER T., BACRI J.L., CARNOT J.F., ROSSIER A.
Complications rares du purpura rhumatoïde.
Ann. Pédiat. 1977, 21, 17.

67 - MORITA T, SUZUKI Y., CHURG. J.
Structure and development of the glomerular crescent.
Am. J. Path. 1973, 72, 343.

68 - MOTA-HERNANDEZ F., VALBUENA-PAZ R., GORDILLO-PANIAGUA G.
Long term prognosis of anaphylactoïd purpura nephropathy.
PAEDIATRICIAN. 1975, 4, 52.

69 - MOUGENOT B., MITROFANOFF P., BOUISSOF D., DORE F., FAURE C.
Urétérite sténosante du cours du purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch.
Ann. Radiol. 1978, 21, 215.

70 - MOZZICONACCI P.
Le purpura rhumatoïde.
Arch. Franç. Péd. 1977, 34, 282.

71 - NOMOTO Y., SAKAI H., ARIMORI S.
Increase of IgA bearing lymphocytes in peripheral blood from pathient
with IgA nephropathy.
Am. J. Clin. Pathol. 1979, 71, 158.

72 - OGG C., CAMERON J., WITHE R.
The C'3 component of complement (β1C globulin) in pathients with heavy proteinurie.
Lancet 1968, 1, 78.

73 - ORSINI A., PIERRON H., PERRIMOND H.
Pronostic du purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch. A propos de 50 observations.
Pédiatrie. 1967, 22, 283.

74 - OSLER W.
Visceral lesion of the erythema group..
Brit. J. Dermat. 1900, 12, 227.

75 - OSLER W.
Visceral lesions of purpura and allied conditions.
Brit. Med. J. 1914, 1, 517.

76 - PELLERIN D.
Les manifestations chirurgicales du purpura rhumatoïde.
Ann. Chir. Infant. 1965, 6, 289.

77 - PHILPOTT M.G.
The Schönlein-Henoch syndrome in childhood with particular reference to the occurence of nephritis.
Arch. Dis. Child. 1952, 27, 480

78 - RALPH J.P., WEDGWOOD M.D., MARSHALL H., KLAUS M.D.
Anaphylactoïd purpura (Schönlein-Henoch syndrome). A long term follow study with special reference to renal involvement.
Pediatrics. 1955, 16, 196.

79 - RATHERY F., DEROT M.
Etude clinique, biologique et anatomo-pathologique d'un cas de néphrite subaiguë apparue après un purpura rhumatoïde.
Bull. Soc. Med. Hôpi. Paris. 1934, 50, 1430.

80 - RICHMAN A.V., MAHONEY J.J.; FULLER J.J.
Higher prevalence of HLA-B12 in patients with IgA nephropaty.
Ann. Intern. Med. 1974, 90, 201.

81 - RIFLE G., CHALOPIN J.M.
Echanges plasmatiques dans les affections avec auto-AC et immun complexes circulants.
Colloque sur les échanges plasmatiques (J.C. BONNEAU Edition- ROUEN 1979, sous presse).

82 - RIFLE G., CHALOPIN J.M.
Renal diseases and plasma exchanges.
Internat. Congress of Blood transfusion WARSAW, 1979, in Press.

83 - RIFLE G., CHALOPIN J.M., TURC J.M., GUIGNIER F., VIALTEL P., DECHELETTE E., CHENAIS F., CORDONNIER D.
Plasmapheresis in the treatment of renal allograft rejections.
Transplant. Proc. 1979, 11, 20.

84 - RIFLE G., CHALOPIN J.M., TANTER Y., CABANNE J.F., JUSTRABO E.
Traitement de 2 cas de néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA par échanges plasmatiques.
Communication à la Société de Néphrologie. 1980, sous Presse.

85 - ROYER P., HABIB R. MATHIEU H., GABILAN J.C., DESPREZ P.
Etude anatomo-clinique de 15 observations de néphropathie du purpura rhumatoïde.
Ann. Pédiat. 1963, 9, 605.

86 - SABATIER J.C., GENIN C. ASSENAT H., COLON S., DUCRET F., BERTHOUX F.C
Mesangial IgA glomerulonephritis in HLA-identical brothers.
Clin. Nephrol. 1979, 11, 35.

87 - SAKAI T., TANAKA T., KASAI H. SHINAGAWA I., ENDO T.
Recurrence of Schönlein-Henoch purpura (HSP) glomerulonephritis (GN) in transplanted kidney.
International Congress of Nephrologie (FLORENCE 1975), N° 1203.

88 - SAKAI I., NOMOTO Y, ARIMORI S.,
Decrease of IgA specific suppressor T cell activity in patients with IgA nephropathy.
Clin. Exp. Immunol. 1979, 38, 243.

89 - SCHONLEIN J.L.
Allgemeine une specielle pathologie une therapie.
Ed. 3, HERISAN, Lit. Compt. 1837, 2, 48.

90 - SCHULMAN S.T., BARRAT J.M., SOOTHILL.
Immunoconglutinin and complement studies in congenital nephrotic syndrome and nephritis of Henoch-Schönlein purpura in children.
Arch. Dis. Child. 1971, 46, 838.

91 - SINNIAH R., FENG P.H., CHEN B.T.M.
Henoch-Schönlein syndrome : a clinical and morphological study of renal biopsies.
Clin. Neph. 1978, 9, 219.

92 - SLAMA R., HABIB R.
La néphropathie du purpura rhumatoïde.
Actualités Néphrologiques de l'Hôpital NECKER.
(PARIS : FLAMMARION 1962).

93 - SPEIGELBERG H.L., LAWRENCE D.A., HENSON P.A.
Cytophilic properties of IgA to human neutrophils.
Adv. Exp. Med. Biol. 1974, 45, 67.

94 - SUSSMAN M., JONES J.H., ALMEIDA J.D., LACHMAN P.J.
Deficiency of the second component of complement associated with anaphylactoïd purpura and presence of mycoplasma in the serum.
Clin. Exp. Immunol. 1973, 14, 581.

95 - STERKY G., THYLEN A.
A study of the onset and prognosis of acute vascular purpura (the Schönlein-Henoch syndrome) in children.
Acta Paediat. 1960, 49, 217.

96 - TANAKA M., FUZISAWA S., OKUDA R.
Anaphylactoïd purpura in childhood. Part III. Follow up study of serum levels of immunoglobulins (IgG, IgM, IgA)
Ann. Paediat. JAP. 1969, 15, 19.

97 - TOLKOFF-RUBIN N.E., COSIMI A.B., FULLER T., RUBIN H.R., COLVIN R.B.
IgA nephropathie in HLA identical siblings.
Transplant. 1978, 26, 430.

98 - TRYGSTAD C.W., STIEHM E.R.
Elevated serum IgA globulin in anaphylactoïd purpura.
Pediatrics. 1971, 47, 1022.

99 - ULLMAN S., HALBERG P., NIELSEN B., JORGENSEN F., BALSLOV J.T.
Deposits of immunoglobulins and complement in the dermo-epidermal junction of patients with anaphylactoïd purpura.
Acta. Dermatovener. 1975, 55, 359.

100 - UNANUE E.R., DIXON F.J.
Experimental glomerulonephritis immunologic events and pathogenetic mechanisms.
Adv. Immunol. 1967, 6, 1.

101 - URIZAR R.E., MICHAEL A., SISSON S., VERNIER R.L.
Anaphylactoïd purpura. Immunofluorescent and election microscopic studies of the glomerular lesions.
Lab. Invest. 1968, 19, 437.

102 - UTLEY W.S., MAWWELL H., CASH J.D.
Fibrin/fibrinogène degradation products in children with renal disease.
Arch. Dis. Child. 1974, 49, 137.

103 - VERNIER R.I., GOOD R.A.,
Renal biopsy in children.
Pediatrics 1958, 22, 1033.

104 - VERNIER R.L., FARQUAHR M.G., BRUNSON J.G., GOOD R.A.
Chronic Renal disease in children.
Am. J. Dis. Child. 1958, 96, 306

105 - VIALA J.J., MILAN J.J., DECHAVANNE M., GIRARD D., SITE J.
Les facteurs d'efficacité des plasmaphérèses. Présentation d'un modèle théorique.
Lyon Med. 1977, 3, 183.

106 - WEISS J.H., BHATHENA D.B., CURTIS J.J., LUCAS B.A., LUKE R.G.
A possible relationship between Henoch-Schönlein syndrome and IgA nephropathy (Berger's disease)
NEPHRON 1978, 22, 582.

107 - WHITWORTH J.A., LEIBOWITZ S., KENNEDY M.C., CAMERON J.S., CHANTLER C
IgA and glomerular disease.
Clin. Nephrol. 1976, 5, 33.

108 - WILLAN R.
On cutaneous diseases.
J. JOHNSON - LONDON - 1808.

109 - WILTON J.M.A.
Suppression by IgA of IgG mediated phagocytis by human polymorpho-nuclear leucocytes.
Clin. Exp. Immunol. 1978, 34, 423.

110 - YASUSHI N., YOSHIHIRO A, KAZUHIRO D., MASAHIBO F.
Primary IgA glomerulonephritis and Schönlein-Henoch purpura nephritis : clinicopathological and immunohistological characteristi
Quart. J. Med. 1978, 188, 495.

Addendum

111 - POUTHIER D.
Atteinte glomérulaire au cours des cirrhoses du foie : étude anatomo-pathologique et immunologique.
Thèse - 1979 DIJON

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

I - Historique P 1

II - Introduction P 4

III - Diagnostic du purpura rhumatoïde de l'enfant P 6

1) Circonstances d'apparition P 7

a) Mode de début et facteurs étiologiques P 7
b) Répartition annuelle P 10
c) Survenue saisonnière P 10
d) Distribution selon l'âge P 10
e) Répartition suivant le sexe P 13

2) Signes cliniques (symptomatologie extra-rénale) P 13

a) Le purpura P 13
b) Arthralgies ou syndrome rhumatoïde P 14
c) Signes abdominaux P 15
d) Baisse de l'état général P 16
e) Manifestations atypiques P 16

3) Examens biologiques P 17

a) Bilan de coagulation P 17
b) Plaquettes P 17
c) Hémogramme P 18
d) Tests inflammatoires P 18
e) Myélogramme P 18

IV - Atteinte rénale du purpura rhumatoïde P 19

1) Fréquence P 19
2) Le sexe P 19
3) L'âge de survenue P 19
4) Relation entre la néphropathie et les autres symptômes du purpura rhumatoïde P 22
5) Date d'apparition des premiers signes d'atteinte rénale P 24
6) Caractères cliniques initiaux P 24

a) L'hématurie P 25
b) protéinurie P 25
c) Association protéinurie-hématurie P 25
d) Syndrome néphrotique P 27
e) Insuffisance rénale P 27
f) Hypertension P 27

7) Etude anatomo-pathologique P 28

a) Microscopie optique P 30
b) Microscopie électronique P 35
c) Immunofluorescence P 38

8) Corrélations anatomo-cliniques P 42

9) Corrélations de la topographie des dépôts en immunofluorescence avec l'histopathologie P 44

V - Evolution de la néphropathie rhumatoïde P 48

1) Evolution liée à l'existence même d'une atteinte rénale P 48

a) Evolution du purpura rhumatoïde sans atteinte rénale P 48
b) Evolution du purpura rhumatoïde avec atteinte rénale P 50

2) Evolution rénale habituelle P 52

a) Evolution des signes rénaux P 52
b) Corrélation entre les signes rénaux les plus sévères et l'évolution P 53

3) Corrélations anatomo-évolutives P 61

a) D'après LEVY et Coll. P 61
b) D'après MEADOW P 64

4) Corrélations entre l'immunofluorescence et l'évolution P 65

5) Biopsies itératives P 65

VI -Etiopathogénie de la néphropathie rhumatoïde P 68

A - Les données P 69

1) Facteurs étiologiques P 69

a) Etiologie microbienne P 69
b) Etiologie allergique P 72
c) Etiologie virale P 73
d) Piqûre d'insecte P 73

2) Dosage des IgA P 73

a) Dans notre étude P 73
b) Dans la littérature P 81
c) Comparaison entre nos résultats et ceux de la litté-rature. P 82

3) Dosage du complément P 82

a) Dans notre étude P 82
b) dans la littérature P 85
c) Comparaison entre nos résultats et ceux de la litté-rature P 87

4) Détection des complexes immuns circulants P 87

a) Dans notre étude P 87
b) Dans la littérature P 88

5) Recherche de cryoglobulines P 88

6) Dosage des P.D.F. urinaires P 88

7) Antigènes d'histocompatibilité P 88

B - Rôle pathogénique de l'IgA P 88

1) Rappel P 88

2) Arguments cliniques et immunologiques témoignant de l'intervention des IgA P 89

a) L'augmentation de l'IgA sérique dans le purpura rhumatoïde avec ou sans atteinte rénale P 89
b) Les dépôts d'IgA au niveau du mésangium rénal P 91

c) L'IgA au niveau du revêtement cutané P 91
d) L'IgA au niveau du tube digestif P 91
e) Les modifications des fractions du complément P 91
f) La rechute d'une néphropathie après transplantation P 92

3) Nature de l'IgA impliquée dans le processus immunologique P 93

a) IgA normale sous forme de monomère P 93
b) IgA secrétoire (dimère) P 93
c) IgA sous forme de complexe antigène-anticorps P 93

4) Les dépôts d'IgA P 95

5) Cause de l'augmentation des IgA P 97

6) Persistance de taux élevés d'IgA P 97

C - Autres néphropathies à dépôts d'IgA mésangiales P 98

1) Maladie de Berger P 98

2) Glomérulonéphrites à IgA associées à une cirrhose P 99

3) Syndrome de Wegener P 99

4) Lupus érythémateux disséminé P 99

D - Néphropathie du purpura rhumatoïde de l'adulte P 99

VII - Le traitement habituel du purpura rhumatoïde P 100

1) Les moyens P 101

a) Le repos au lit P 101
b) Le traitement anti-infectieux P 101
c) Régime alimentaire d'exclusion P 101
d) Les anti-inflammatoires P 101
e) La désensibilisation spécifiques P 101
f) Les immunosuppresseurs P 101
g) L'héparine P 102
h) L'hémodyalyse et la greffe rénale P 102

2) Dans notre étude P 102

3) Les résultats P 102

VIII - Traitement d'une néphropathie du purpura rhumatoïde par échanges plasmatiques intensifs P 105

1) Histoire clinique de la malade P 106

2) Indications de la plasmaphérèse P 107

3) Méthodes et matériel P 108

4) Résultats P 108

a) A l'issue des séances de plasmaphérèse P 108
b) A un mois de la fin des plasmaphérèses P 109
c) Durant les mois suivants P 110
d) A un an d'évolution P 110

5) Discussion P 110

IX - Conclusions P 113

TABLEAUX

I - Atteinte extra-rénale du purpura rhumatoïde P 8

II - Signes rénaux du purpura rhumatoïde à la période initiale P 20

III - Fréquence des complications rénales du purpura rhumatoïde dans la littérature P 21

III b.- Relation entre la néphropathie et les autres symptômes du purpura rhumatoïde P 23

IV - Signes rénaux à la période initiale de la néphropathie selon les auteurs P 26

V - Symptomatologie clinique et biologique, aspect anatomique des trois malades biopsiés. P 29

VI - Classification histopathologique des glomérulopathies du purpura rhumatoïde par LEVY et Coll. P 34

VII - Atteinte histo-pathologique de la néphropathie selon les auteurs P 36

VIII - Composition des dépôts dans le 65 biopsies rénales étudiées en immunofluorescence par LEVY et Coll. P 41

IX - Corrélation entre l'histopathologie et les signes rénaux maximums observés avant la biopsie rénale selon LEVY et Coll. P 43

X - Topographie des dépôts dans les 65 biopsies rénales étudiées en immunofluorescence par LEVY et Coll. Corrélation avec l'aspect histopathologique P 45

XI - Evolution du purpura rhumatoïde sans atteinte rénale P 49

XII - Evolution du purpura rhumatoïde avec atteinte rénale P 51

XIII - Evolution en fonction de la sélectivité de la protéinurie à 2 ans ou plus P 59

XIV - Corrélation entre l'histopathologie et l'évolution chez 81 malades suivis plus d'un an après la biopsie rénale d'après LEVY P 62

FIGURES

1 - Distribution saisonnière du purpura rhumatoïde P 11

2 - Distribution selon l' âge de début du purpura rhumatoïde P 12

3 - Glomérulopathie segmentaire et focale avec 30 % de croissants P 31

4 - Dépôts en immunofluorescence d'IgA P 31

5 - Corrélations entre les signes rénaux les plus sévères observés au cours des trois premiers mois de la néphropathie et le bilan au dernier examen chez 84 malades suivis plus d'un an d'après LEVY et Coll. P 54

6 - Corrélation entre les signes initiaux les plus sévères et leur évolution au bout de 2 ans et plus d'après MEADOW P 56

7 - Corrélation entre les signes rénaux initiaux les plus sévères et leur évolution au bout de 10 ans d'après MEADOW P 56

8 - Relation entre l'aspect histologique de la biopsie et l'évolution ultérieure d'après MEADOW P 63

9 - Dosage des ASLO chez 21 malades P 70

10 - Dosage des ASK chez 21 malades P 71

11 - Dosage de l'IgA sérique au début du purpura rhumatoïde P 75

12 - Dosage de l'IgA sérique chez 18 malades après une évolution moyenne de 27 mois P 76

13 - Evolution du taux d'IgA en fonction de l'évolution lors de deux dosages dont l'un est initial P 78

14 - Dosage de l'IgA sérique, du CH 50, des fractions du complément de 18 malades après une évolution moyenne de 27 mois P 79

15 - Corrélation entre le taux d'IgA sérique et le CH 50 après une évolution moyenne de 27 mois P84

16 - Corrélation entre la diminution du C3 et la montée de l'IgA après une évolution moyenne de 27 mois P 86

17 - Voie d'activation du complément P 90

18 - Evolution de différents paramètres au cours d'un traitement par plasmaphérèse. (Obs. 2) P 108 Bis

Imp. ABRAX
30, Bd de l'Université
21100 - DIJON